

Toxikologie der Beta-Rezeptorenblocker

von

Lars Källman
aus

Ljusdal/Schweden

1980
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

Toxikologie der Beta-Rezeptorenblocker

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Lars Källman
aus
Ljusdal/Schweden

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.1980

INHALT

1.	Einführung	3
2.	Chemie und Einteilungen der Beta-Rezeptorenblocker	4
2.1.	Strukturformeln einiger Beta-Rezeptorenblocker	5
3.	Wirkungen der Beta-Rezeptorenblocker	9
4.	Pharmakokinetische Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker	12
5.	Pharmakokinetische Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker in verschiedenen Altersgruppen sowie bei Erkrankungen der Leber und der Niere	14
5.1.	Ältere Patienten	14
5.2.	Kinder	14
5.3.	Nierenfunktion und Beta-Rezeptorenblockade	15
5.4.	Leberfunktion und Beta-Rezeptorenblockade	16
6.	Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Beta-Rezeptorenblocker	17
6.1.	Unspezifische Nebenwirkungen	18
6.2.	Spezifische Nebenwirkungen ohne bedrohlichen Verlauf	19
6.3.	Spezifische, häufig bedrohliche Nebenwirkungen	20
6.4.	Kontraindikationen	23
7.	Paradoxe Blutdruckreaktion und Beta-Blocker-Entzugssyndrom	26
8.	Interaktionen mit anderen Medikamenten	27
9.	Akute Intoxikationen mit Propranolol: Ausführliche Fallbeschreibungen	29
10.	Überblick über die weltweiten Erfahrungen mit Vergiftungen durch Beta-Rezeptorenblocker	33
10.1.	Acebutolol	33

10.2.	Alprenolol	33
10.3.	Atenolol	34
10.4.	Metoprolol	34
10.5.	Oxprenolol	35
10.6.	Pindolol	37
10.7.	Practolol	38
10.8.	Propranolol	38
10.9.	Die übrigen, noch im Handel befindlichen Beta-Rezeptorenblocker	41
10.10.	Tabellen über akute Vergiftungen mit Beta-Rezeptorenblockern	41
11.	Die chronische Toxizität der Beta-Rezeptorenblocker	45
12.	Diskussion und Zusammenfassung	47
	Literaturverzeichnis	51

1. Einführung

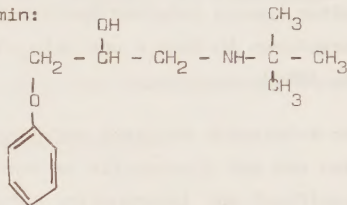
Bei der Messung physiologischer Effekte und der Reihenfolge der Wirkstärke sechs verschiedener Katecholamine stellte AHLQUIST (1948) fest, daß es zwei unterschiedliche Typen von adrenergen Rezeptoren geben müsse, die er in α - und β -Rezeptoren einteilte. Dieses Postulat wurde erst mit der durch POWELL und SLATER 1958 erfolgten Entwicklung des Dichlorisoproterenol, das eine Beta-Rezeptoren-antagonistische Wirkung hat, allgemein akzeptiert. Später wurden aufgrund pharmakologischer Untersuchungen die Beta-rezeptoren in Beta₁- und Beta₂-Rezeptoren unterteilt (LANDS et al. 1967).

Der α -Rezeptor reagiert auf Adrenalin und Noradrenalin am stärksten und auf Isoprenalin am schwächsten. Der β -Rezeptor reagiert spezifisch auf Isoprenalin, gut auf Adrenalin und weniger auf Noradrenalin. α -Rezeptoren übertragen unter anderem die Vasokonstriktion im Bereich der Skelettmuskulatur, vermitteln die Kontraktion des glatten, die Pupille erweiternden Muskels und des Uterus. Auf die Darmmuskulatur übertragen sie hemmende adrenerge Impulse. Der Beta-Rezeptor überträgt spezifisch die adrenergen, stimulierenden Impulse auf das Herz, hemmende Impulse auf den glatten Gefäßmuskel, die Bronchialmuskulatur, den Uterus und die Darmmuskulatur; dabei wurde als Beta₁-Rezeptor vor allem der kardiale Beta-Rezeptor charakterisiert - daneben der Betarezeptor des Magen-Darm-Traktes und des Fettgewebes - als Beta₂-Rezeptor die adrenerge Bindungsstelle der glatten Gefäß- und Bronchialmuskulatur. In den verschiedenen Organen ist jedoch lediglich das Verteilungsmuster Beta₁-/Beta₂-Rezeptoren unterschiedlich; eine absolute Organspezifität für eine Beta-Rezeptorenart liegt nicht vor (LEFKOWITZ 1974, PALM 1977).

2. Chemie und Einteilungen der Beta-Rezeptorenblocker

In der Bundesrepublik Deutschland sind zur Zeit 16 Beta-Rezeptorenblocker im Handel (siehe Tabelle 1). Die bisher entwickelten Präparate sind ausnahmslos strukturell dem Isoprenalin ähnlich, wobei der Ersatz der beiden Hydroxylgruppen des Isoprenalin durch Chlor-Atome aus einem spezifischen Beta-Stimulator einen Beta-Rezeptorenblocker macht.

Die Grundformel eines Beta-Rezeptorenblockers besteht aus einem N-alkylierten Phenoxypropanolamin:



Wichtig für die Affinität zum Beta-Rezeptor sind die N-Alkyl-Gruppe und die Hydroxylgruppe der Seitenkette am asymmetrischen Kohlenstoffatom. Die Substituenten am aromatischen Ring bestimmen darüber, ob die Substanz selbst stimulierend oder kompetitiv hemmend gegenüber Agonisten wirkt, ob sie eine unspezifische Membranwirkung und eine Beta₁- oder Beta₂-Selektivität besitzt. Praktisch nur das linksdrehende (-) Isomer weist betablockierende Aktivität auf (LYDTIN, LOHMÜLLER 1977).

Beta-Rezeptorenblocker antagonisieren definitionsgemäß die Aktionen von Agonisten, wie z.B. Isoproterenol oder Noradrenalin am Beta-Rezeptor. Einige Beta-Rezeptorenblocker haben jedoch zu einem gewissen Grad eine agonistische Aktivität, das heißt sie entfalten bei der Bildung des Komplexes mit dem Beta-Rezeptor eine eigene Wirkung. Sie besitzen die sogenannte intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) und führen praktisch zu einer Teilstimulation des Beta-Blockers (PALM 1977).

Neben der blockierenden Wirkung auf die adrenergen Beta-Rezeptoren zeigt ein Teil der Beta-Rezeptorenblocker einen "kardiodepressiven" Effekt. Er ist nach unserer jetzigen Kenntnis identisch mit der "membranstabilisierenden" Eigenschaft, die nach Ansicht von FLECKENSTEIN (FLECKENSTEIN et al. 1968) eine Störung der elektromechani-

schen Koppelung bedeutet und eine Kontraktilitätshemmung bedingt. Inzwischen ist bekannt, daß zur Erreichung eines membranstabilisierenden Effektes ein Plasmaspiegel erreicht werden muß, der etwa hundertfach über dem liegt, der zu einer maximalen Hemmung einer Belastungstachykardie führt (COLTARD, SHAND 1970).

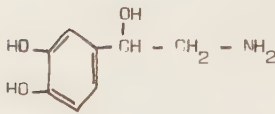
Das LANDSsche Konzept (LANDS et al. 1967) führte neben der Entwicklung von Beta₂-Stimulatoren auch zur Entdeckung sogenannter selektiver Rezeptorenblocker, die selektiv den sympathischen Einfluß auf das Herz hemmen - also Beta₁-Rezeptoren blockieren, ohne Bronchialwiderstand und peripheren Gefäßwiderstand zu beeinflussen. Man spricht in diesem Sinne auch von "kardioselektiven Blockern". Wie bereits erwähnt, existiert jedoch keine absolute Organspezifität für Beta₁- und Beta₂-Rezeptoren, sondern lediglich ein unterschiedliches Verteilungsmuster. Daraus folgt, daß bei höherer Dosierung die Kardioselektivität verschwindet (ÅBLAD et al. 1975; CARLSSON et al. 1972; DALY et al. 1975; WASSERMAN, LEVY 1974).

2.1. Strukturformeln einiger Beta-Rezeptorenblocker

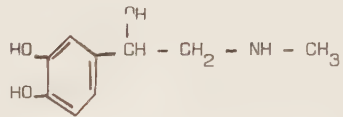
Zur Verdeutlichung werden die chemischen Formeln der Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin dargestellt. Wie bereits erwähnt, macht der Ersatz der beiden Hydroxylgruppen des Isoprenalin durch Chloratome aus einem Beta-Stimulator einen Beta-Rezeptorenblocker: Dichlorisoprenalin. Weiterhin werden die chemischen Strukturformeln der wichtigsten Beta-Rezeptorenblocker aufgezeichnet. Die Substituenten am Benzolring bestimmen die Stärke der betablockierenden Wirkung und die Größe der sympathomimetischen Eigenwirkung sowie über das Vorhandensein einer unspezifischen Membranwirkung.

Im Anschluß folgt eine Tabelle (siehe Tabelle 1) über die zur Zeit in der Bundesrepublik Deutschland im Handel befindlichen Beta-Rezeptorenblocker mit ihren jeweiligen pharmakologischen Wirkungen bezüglich sympathomimetischer Eigenwirkung (intrinsic activity), Organselektivität und unspezifischer Membranwirkung.

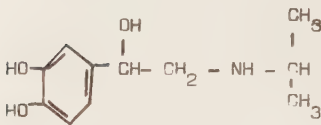
Strukturelle Ähnlichkeit von Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin und Dichlorisoprenalin:



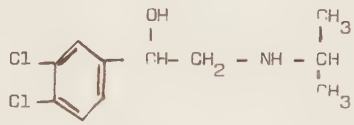
Noradrenalin



Adrenalin

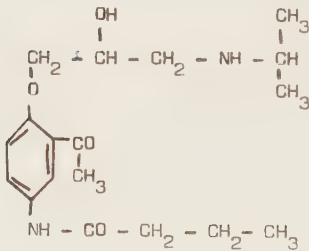


Isoprenalin

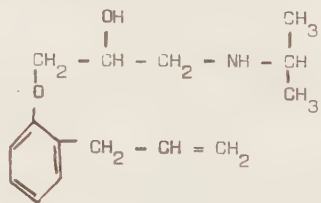


Dichlorisoprenalin

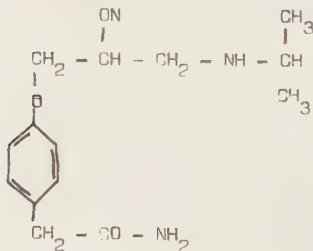
Strukturformeln einiger Beta-Rezeptorenblocker:



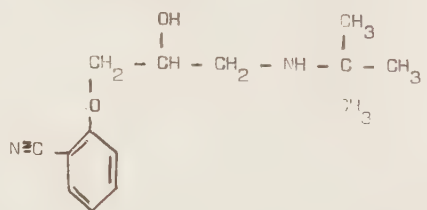
Acebutolol



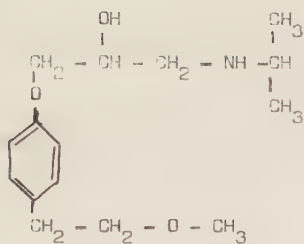
Alprenolol



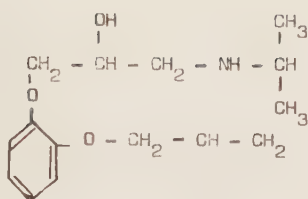
Atenolol



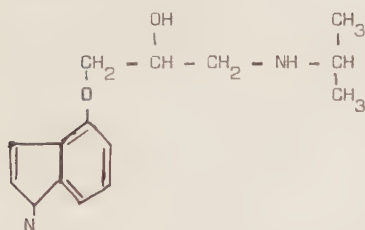
Bunitrolol



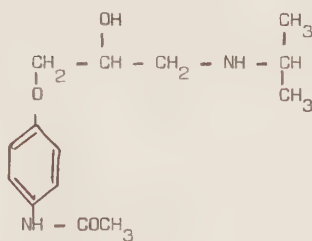
Metoprolol



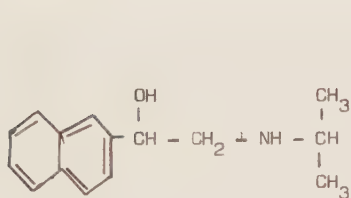
Oxprenolol



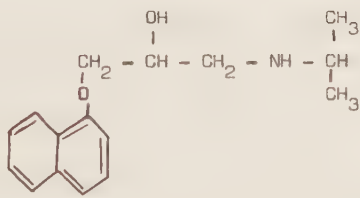
Pindolol



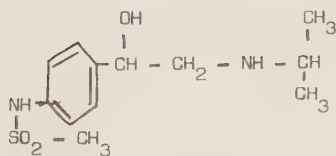
Practolol



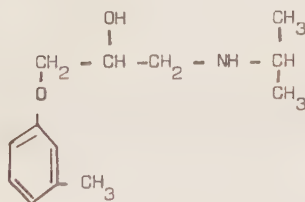
Pronethalol



Propranolol



Sotalol



Tolipralol

Tabelle 1. In der BRD zur Zeit im Handel befindliche Beta-Rezeptorenblocker

Freiname	Handelsname	sympathomimetische Eigenwirkung (intrinsic activity) (+/-)	Organselektivität	unspezifische Membranwirkung (+/-)
Acebutolol	Prent [®]	+	Herz	+
Alprenolol	Aptin [®]	+	-	+
Atenolol	Tenormin [®]	-	Herz	-
Bunitrolol	Stresson [®]	+	?	-
Bupranolol	Betadrenol [®] , in Oxy- cardin [®]	-	-	+
Methypranolol	Disorat [®]	-	Herz	-
Metoprolol	Beloc [®] , Lopresor [®]	-	Herz	-
Nifenalol	in Beta-Intensein [®]	-	-	+
Oxprenolol	Tresicor [®]	+	-	+
Penbutolol	Betapressin [®]	-	-	+
Pindolol	Visken [®]	+	-	+
Practolol ⁺	Dalzic [®]	+	Herz	-
Propranolol	Dociton [®]	-	-	+
Sotalol	Sotalex [®]	-	-	-
Timolol	Temserin [®]	-	-	-
Toliprolol	Doberol [®] , Sinorytmal [®] in Beta-Persantin [®]	-	-	+

⁺ Practolol wurde wegen spezifischer Nebenwirkungen zurückgezogen (siehe "Chronische Toxizität der Beta-Rezeptorenblocker").

3. Wirkungen der Beta-Rezeptorenblocker

Die pharmakologischen Effekte der Beta-Rezeptorenblocker an den verschiedenen Organen ergeben sich vorwiegend - aber nicht ausschließlich - durch die Ausschaltung des stimulierenden Einflusses des Sympathikus. Dabei handelt es sich um eine selektive, kompetitive und reversible Blockade am betaadrenergen Rezeptor.

Adrenerge Rezeptoren sind membranständige Makromoleküle, die in engem Zusammenhang mit dem Adenylcyclase-System der Zelle stehen - betaadrenerge Pharmaka aktivieren die Adenylcyclase, betablockierende Pharmaka hemmen diese Enzymaktivierung (ORLY, SCHRAMM 1976; ROBISON et al. 1967). Die relative Wirkstärke der verschiedenen betablockierenden Substanzen wird durch die Hemmung der durch Isoprenalin hervorgerufenen Tachykardie bestimmt, wobei auf Propranolol, das 1964 in die Therapie eingeführt wurde, und das auch heute noch als Standardvertreter dieser Substanzgruppe gilt, bezogen wird (relative Wirkstärke 1. CONNOLLY et al. 1976).

Am Herzen senken Beta-Rezeptorenblocker die Herzfrequenz, die Erregbarkeit und die Erregungsleitung im AV-Knoten; sie reduzieren die maximale Kontraktionskraft; das Herzminutenvolumen und damit der Sauerstoffverbrauch wird vermindert (FITZGERALD 1969).

Beta-Rezeptorenblocker mit hohem β_2 -blockierenden Anteil (nicht-selektive, wie z.B. Propranolol) heben durch die betaadrenerge Stimulation bewirkte Vasodilatation der peripheren Gefäße auf, wodurch ein Übergewicht der Alpha-Rezeptoren entsteht. Diese Verschiebung führt zu einem erhöhten Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu Vasokonstriktion. Die Pulmonal-Gefäße zeigen grundsätzlich das gleiche Verhalten, das heißt nach Beta-Rezeptorenblockade steigt der pulmonale Strömungswiderstand geringfügig an. An größeren Coronararterien finden sich sowohl Alpha- als auch Beta-Rezeptoren. Unter Belastungsbedingungen induziert die Blockade des Beta-Rezeptors einen Anstieg des coronaren Strömungswiderstandes. Der Nierengefäßwiderstand wird durch Beta-Rezeptorenblocker nur geringfügig beeinflusst. An den Gehirn-

gefüßen lassen sich keine betaadrenergen Effekte nachweisen (MAHON 1966).

Auf die glatte Bronchialmuskulatur (Beta_2 -Rezeptor) wirken die Beta-Rezeptorenblocker tonussteigernd. Der Atemwegswiderstand steigt bei der Therapie mit allen bekannten Beta-Rezeptorenblockern - auch mit den kardioselektiven und solchen mit intrinsischer Aktivität (MACDONALD, WEILL 1968; CONNOLLY et al. 1976).

Unter Beta-Blockade kommt es auch im Uterus zu einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur. Beta-Rezeptorenblocker vermindern am Uterus den betaadrenergen Hemmeffekt betaadrenerger Stimulatoren, die bei vorzeitigem Wehenbeginn zum Einsatz kommen, wodurch die Wehentätigkeit verstärkt werden kann (BARDEN, STANDER 1966).

Im Magen-Darm-Trakt übertragen Beta-Rezeptoren überwiegend hemmende Impulse auf die glatte Muskulatur. Insgesamt sind jedoch die Wirkungen der Beta-Rezeptorenblocker hier sehr gering (BENNET, WHITNEY, 1966).

Die Beta-Rezeptorenblocker haben Einfluß auf viele Stoffwechselprozesse, da der Kohlenhydrat-, der Fett- und zu einem geringeren Grad auch der Eiweißstoffwechsel sowohl durch Alpha- als auch durch Beta-Rezeptoren beeinflusst werden. Dabei hemmen die Beta-Rezeptorenblocker die Glycogenolyse aus den Glycogenspeichern (insbesondere der Skelettmuskulatur) und die Lipolyse aus dem Fettgewebe. Weitere Eingriffe in Stoffwechselprozesse betreffen die Hemmung der Freisetzung von Insulin, Aldosteron, Wachstumshormon und Glucagon. Eine klinische Relevanz dieser Vorgänge ist nicht dokumentiert worden (WAAL-MANNING 1976).

Es kommt auch zur Reninsuppression durch Beta-Rezeptorenblocker. Eine Bedeutung dieser Eigenschaft für die antihypertensive Wirkung unter Beta-Blockade scheint jedoch nicht vorzuliegen (CONNOLLY et al. 1976).

Unter Beta-Rezeptorenblockade kommt es am Auge zu Verengung der Pupillen und zu einer Abnahme des Augeninnendruckes. In der letz-

ten Zeit wurden hervorragende Resultate der drucksenkenden Behandlung des Glaukoms durch lokale Applikation von Beta-Rezeptorenblockern berichtet (PHILLIPS et al. 1967).

Ein großer Teil der Nebenwirkungen von Beta-Rezeptorenblockern kann durch ihre pharmakologischen Wirkungen erklärt werden (siehe "Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Beta-Rezeptorenblocker").

4. Pharmakokinetische Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker

Die pharmakokinetischen Parameter der Beta-Rezeptorenblocker, wie Resorptions- und Eliminationszeiten sowie Art der Elimination sind vorwiegend von der Lipidlöslichkeit der Substanzen abhängig. Propranolol, der am längsten und intensivsten geprüfte Beta-Rezeptorenblocker, ist eine fettlösliche Substanz und wird bei oraler Gabe gut aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Über das Pfortaderblut gelangt es zunächst in die Leber, wo, wie bei den anderen lipophilen Beta-Rezeptorenblockern, eine sehr aktive Metabolisierung beginnt. Nur ein Teil der Substanz gelangt in unveränderter Form in den allgemeinen Kreislauf. Hier erfolgt zu etwa 90 % eine Bindung an die Plasmaproteine. Der freie Anteil des Propranolol im Plasma verteilt sich in alle Gewebe, durchdringt auch die Hirn- und Placentarschranke. Die Halbwertszeit von Propranolol beträgt bei einmaliger Gabe eine bis drei Stunden, verlängert sich jedoch bei chronischer Gabe, wahrscheinlich weil der lebhafteste Metabolisierungsprozeß in der Leber abgesättigt wird.

Die gering lipidlöslichen Beta-Rezeptorenblocker mit Halbwertszeiten von 6 bis 24 Stunden werden vorwiegend in der Niere glomerulär filtriert. Die mäßig lipophilen Blockersubstanzen werden sowohl durch die Leber metabolisiert als auch über die Nieren eliminiert.

Eine starke, pharmakologisch nachweisbare periphere Beta-Rezeptorenblockade wird für Propranolol bei einem Blutspiegel von 0,05 bis 0,1 mg/ml Plasma erreicht. Blutspiegel in dieser Größenordnung müssen bei einer individuellen oralen Dosierung dieses Medikaments von 80 bis 480 mg/die erwartet werden. In Tabelle 8 sind die entsprechenden Werte für einige andere Beta-Blocker aufgeführt. Dabei sind die großen interindividuellen Unterschiede in der therapeutisch wirksamen Dosis hauptsächlich auf unterschiedliche Resorptions- und Metabolisierungsraten zurückzuführen. Ungefähr um das Zwanzigfache schwankende Plasmaspiegel von Propranolol wurden bei verschiedenen Personen gemessen, die alle die gleiche orale Dosis bekommen hatten (JOHNSON, REGÄRDH 1976).

Auch eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit der Beta-Rezeptoren gegenüber dem Blocker wird angenommen. Zusätzlich gibt es Hinweise, daß die Bildungsrate von aktiven Metaboliten mit betarezeptorenblockierender Eigenschaft, wie z.B. vom 4-Hydroxy-Proprenolol bekannt, ebenfalls verantwortlich ist für den therapeutischen Effekt und die Unterschiede in der Wirksamkeit.

Von verschiedenen Seiten wurde berichtet, daß die betablockierende Wirkung länger anhält, als sich aufgrund der Eliminations-Halbwertszeiten der individuellen Beta-Rezeptorenblocker voraussehen läßt. Der Grund dafür dürfte einmal in dem verhältnismäßig flachen Verlauf der Plasmakonzentrations-Wirkungsbeziehungen dieser Substanzen liegen. Zum anderen ist dafür sicher auch eine verlangsamte Auswaschung aus sogenannten "tiefen Kompartimenten" verantwortlich, die durch die Plasmakonzentrationskurven nicht ausreichend erfaßt wird. Deshalb haben - wie bei allen stark an hoch affine Rezeptoren gebundenen Pharmaka - Serumkonzentrationsmessungen, wenn überhaupt, so nur eine sehr begrenzte Aussagefähigkeit hinsichtlich der Wirkungsbeurteilung.

Intracerebral werden nach neueren Untersuchungen wohl fast alle Beta-Rezeptorenblocker nachgewiesen, wenn auch aufgrund der unterschiedlichen Lipophilie die Äquilibrierungszeiten verschieden sind (JOHNSON, REGARDH 1976).

5. Pharmakokinetische Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker in verschiedenen Altersgruppen sowie bei Erkrankungen der Niere und der Leber

5.1. Ältere Patienten

Obwohl Beta-Blocker regelmäßig in der Behandlung von Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und Hypertonie bei älteren Menschen eingesetzt werden, sind erst relativ wenige pharmakokinetische Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt worden.

CASTLEDEN et al. (1975) fanden, daß der mittlere Plasmaspiegel von Propranolol bei älteren Menschen (mittleres Alter 77 ± 2 Jahre) ungefähr viermal höher war als der bei jüngeren Patienten (mittleres Alter 27 ± 2 Jahre), und daß der Propranolol-Plasmaspiegel in der Gruppe der älteren Menschen langsamer sank. Auch andere beta-blockierende Substanzen verhielten sich ähnlich. Die Diskrepanzen in der Halbwertszeit könnten auf unterschiedlichen Kreatinin-Clearances beruhen.

Untersuchungen in den vergangenen Jahren haben gezeigt, daß jüngere Patienten auf eine Beta-Rezeptorenblockade mit einem stärkeren Blutdruckabfall reagieren als ältere. So fanden BÜHLER et al. (1975) bei 80 % von unter 40-jährigen Patienten und bei nur 20 % von über 60-jährigen Patienten eine Normalisierung des diastolischen Blutdruckes nach Beta-Rezeptorenblockade. Im Alter nimmt die Zahl der Beta-Rezeptoren, gemessen an der isolierter Lymphozyten, signifikant ab (ca. 14 000/Zelle bei 20- bis 30-jährigen gegenüber 8 000/Zelle bei 60- bis 80-jährigen Probanden). Es ist zu vermuten, daß weitere Untersuchungen dieser Art krankheits- oder altersbedingte Änderungen von Membran- oder Rezeptorfunktionen zeigen werden.

5.2. Kinder

Aus ethischen Gründen wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen an gesunden Kindern durchgeführt. SHAND et al. (1970) behandelten vier schwer herzkranken Kinder (acht Wochen bis drei Jah-

re alt) mit Propranolol, wobei einige pharmakokinetische Eigenschaften bestimmt werden konnten. Die Autoren berichteten keine Halbwertszeiten, aber die Plasmaspiegel schienen bei Kindern etwas niedriger zu sein als bei Erwachsenen, wenn die gleiche Dosis (0.57 mg/kg Körpergewicht) gegeben wurde. Andererseits lagen die Plasmaspiegel im oberen Bereich der Erwachsenen-Werte, wenn eine Dosis von 25 mg/qm Körperfläche verabreicht wurde. Daraus folgt, daß, beruhend auf den Mittelwerten der beiden Populationen, eine entsprechende pädiatrische Dosis sich zwischen einer auf dem Körpergewicht und einer auf der Körperoberfläche basierenden Dosis zu bewegen hätte. WILSON et al. (1976) untersuchten den Propranolol-Plasmaspiegel bei sieben Kindern nach oraler Gabe des Medikamentes. Wie bei den Erwachsenen wurde eine deutliche interindividuelle Variation der Plasmakonzentrationen gefunden. Das Fehlen einer Relation zwischen nach Körpergewicht ausgerichteter Dosis und Plasmaspiegel bei den Kindern stellte ein weiteres Ergebnis dar.

5.3. Nierenfunktion und Beta-Rezeptorenblockade

Obwohl Nierenerkrankungen die Eliminationsrate einer großen Anzahl von Medikamenten beeinflussen, wurden noch verhältnismäßig wenige Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Beta-Rezeptorenblockern bei Patienten mit einer Nierenerkrankung durchgeführt. THOMPSON et al. (1972) berichteten eine verzögerte Absorptionsrate und eine verkürzte Halbwertszeit von Propranolol bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion unterschiedlicher Schweregrade. Sie fanden eine direkte Relation zwischen Plasmahalbwertszeit und Kreatinin-Clearance. Trotz der kürzeren Plasmahalbwertszeit von Propranolol bei nierenkranken Patienten waren deren maximale Plasmaspiegel drei- bis viermal höher als die der nicht nierenkranken. Ähnliche Beobachtungen wurden von LÖWENTHAL et al. (1974) mitgeteilt. Die Ursache dafür liegt in einem reduzierten Lebermetabolismus der Nierenkranken. Auch die Metaboliten von Propranolol und anderen Beta-Rezeptorenblockern steigen bei eingeschränkter Nierenfunktion im Plasma an. Außerdem deutet sich an, daß die Halbwertszeit von Propranolol bei nierenkranken Patienten unter Dauermedikation kürzer ist als nach einmaliger Gabe - mögli-

cherweise beruhend auf Enzyminduktion.

Der deutlichste Unterschied in der Pharmakokinetik von Propranolol zwischen nierenkranken und nicht nierenkranken Patienten liegt in der signifikant niedrigeren Eliminationsrate von Metaboliten bei herabgesetzter Nierenfunktion. Daraus resultiert ein bis zu dreimal höherer Spiegel von Metaboliten im Plasma. Auch bei den anderen Beta-Rezeptorenblockern steigt die Halbwertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion: Über 100 Stunden wurden für Practolol gemessen (JOHANSSON, REGÄRDH 1976).

5.4. Leberfunktion und Beta-Rezeptorenblockade

Viele Beta-Blocker werden hauptsächlich durch Metabolisierung in der Leber eliminiert, und somit kommt diesem Organ eine große Bedeutung zu. Bei Leberinsuffizienz ist eine verminderte Kapazität zur Extraktion dieser Substanzen aus dem Pfortaderblut und zu ihrer Metabolisierung zu erwarten - die Elimination wird reduziert. SHAND und RANGNO (1972) fanden, daß bei Patienten mit portocavaler Anastomose eine volle Verfügbarkeit von Propranolol nach oraler Gabe vorhanden war. Die Halbwertszeit betrug ca. 18 Stunden.

6. Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Beta-Rezeptorenblocker

Bei der Auswahl eines Medikamentes ist die erhoffte Wirkung gegen die Risiken der Therapie (Art und Schwere der möglichen Nebenwirkungen) abzuwägen. Diese Nebenwirkungen lassen sich in ihrer Bedeutung nur dann abschätzen, wenn sie in Häufigkeit und Verlauf genau dokumentiert sind, wie dies für die Beta-Rezeptorenblocker durch das "Boston Collaborative Drug Surveillance Program" und das "Adverse Drug Reaction Monitoring" des Auckland Hospitals (Auckland/Neuseeland) geschieht (KELLAWAY 1976). Nebenwirkungen beeinträchtigen häufig auch in gefährlicher Weise die Mitarbeit des Patienten - insbesondere bei Erkrankungen, wie der Hypertonie, bei denen die Krankheit das subjektive Befinden des Patienten zum Teil weniger stört als die Therapie.

Nebenwirkungen werden bei etwa 10 % der mit Beta-Rezeptorenblockern behandelten Patienten beobachtet. Die Größe dieser Zahl muß in Relation zu Nebenwirkungen anderer antihypertensiver Medikamente gesehen werden: Hier sind es bei stationären Patienten 18 % und bei ambulanten 42 % (KELLAWAY 1976). Darüber hinaus steht außer Zweifel, daß der Schweregrad der Nebenwirkungen der Beta-Rezeptorenblocker (A: gut tolerierbar; B: normale Aktivitäten vorübergehend gestört; C: schwere Beeinträchtigung, Unfähigkeit zu Arbeit oder normalen Aktivitäten) überwiegend der Gruppe A zuzuordnen ist, während Nebenwirkungen gerade der klassischen Antihypertensiva häufig den Schweregrad B oder C zeigen. In einem Bericht des Boston Collaborative Drug Surveillance Program (GREENBLATT, KOCH-WESER 1973) fand sich von 268 behandelten Patienten lediglich in acht Fällen eine bedrohliche Nebenwirkung (dabei dreimal Lungenödem, einmal kompletter AV-Block, einmal schwere Bradykardie mit Angina pectoris). Die geringe Nebenwirkungsrate ist einer der wesentlichen Gründe, weshalb den Beta-Rezeptorenblockern in ihrer kurzen Geschichte ein solcher Einbruch in die Therapie besonders der Hypertonie, der Angina pectoris und von Herzrhythmusstörungen gelang.

Es erscheint eine Unterteilung gerechtfertigt in

- unspezifische Nebenwirkungen, die in gleicher Weise bei einer Vielzahl anderer Medikamente auftreten können,
- spezifische Nebenwirkungen mit meist gesichertem Zusammenhang mit der Beta-Blockade, jedoch gewöhnlich ohne bedrohlichen Verlauf,
- spezifische, häufig bedrohliche Nebenwirkungen in direktem Zusammenhang mit den betablockierenden Eigenschaften.

6.1. Unspezifische Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinale Beschwerden sind häufige Nebenwirkungen jeder nur denkbaren Therapie, ohne daß immer ein sicherer Zusammenhang mit dem jeweiligen Medikament herzustellen wäre. So fand DOLLERY (1976) in einer Reihe kontrollierter Studien, daß diese Symptome in der Placebo-Gruppe gleich häufig vertreten waren (10 bis 15 %) wie in der Behandlungsgruppe. Allerdings werden Durchfall und krampfartige abdominelle Schmerzen als ein Ausdruck verstärkter Darmmotilität unter Beta-Rezeptorentherapie angesehen (ZACHARIAS et al. 1972). Die genannten Nebenwirkungen treten gewöhnlich nur vorübergehend bei Therapiebeginn auf und sollten kaum jemals zum Absetzen des Beta-Blockers Anlaß geben (siehe Tabelle 2).

Hauterscheinungen unter Beta-Rezeptorenblockertherapie verhalten sich in Aussehen und Häufigkeit so wie die kutanen Nebenwirkungen, die grundsätzlich bei jedem Arzneimittel gelegentlich beobachtet und in erster Linie auf ein allergisches Geschehen zurückgeführt werden. Es handelt sich überwiegend um Einzelbeobachtungen; alle Erscheinungen bilden sich nach Absetzen des Medikamentes sofort zurück (ALMAYDA, LEVANTINE 1973). Bereits seit längerem ist bekannt, daß der Beta-Rezeptorenblocker Practolol ein Lupus-Erythematodesartiges Krankheitsbild hervorrufen kann, das als oculo-muco-cutanes Syndrom bezeichnet wurde. Seine Erkennung veranlaßte die Zurückziehung der Substanz vom Markt. Eine gesicherte Beobachtung über das Auftreten einer sklerosierenden Peritonitis oder von Augenläsion unter Propranololtherapie liegt nicht vor (WRIGHT 1975).

Die Störungen der Hämatopoese unter Beta-Rezeptorenblockertherapie sind nicht in dem Maße gesichert, daß ein eindeutiger Zusammenhang angenommen werden kann (STEPHAN 1966).

6.2. Spezifische Nebenwirkungen ohne bedrohlichen Verlauf

Diese Gruppe umfaßt in der Regel leichtere Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3). Die Beta-Rezeptorenblocker haben zahlreiche Einflüsse auf Stoffwechselprozesse, wobei der Zusammenhang mit der eigentlichen Beta-Blockade möglich, aber im Mechanismus oft nicht genau geklärt ist. Eine wesentliche klinische Bedeutung unter diesen Stoffwechselveränderungen kommt nur der Hypoglykämie zu. Beta-Rezeptorenblocker hemmen (siehe oben) die Glucosefreisetzung aus den Glycospiegeln (insbesondere Skelettmuskulatur), womit der Organismus normalerweise einer Hypoglykämie entgegenwirkt.

Bei insulinpflichtigen, aber auch bei mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern ist dieser Regulationsmechanismus durch die exogene Insulinzufuhr bzw. die medikamentöse Insulinmobilisierung besonders labil, wobei die Patienten eine gehäufte Tendenz zur Hypoglykämie haben (siehe Tabelle 3). Hypoglykämische Zustände durch Beta-Rezeptorenblocker sind jedoch auch bei Nichtdiabetikern nach längerem Fasten, vor allem bei Kindern, induziert worden (SKINNER, MISBIN 1975).

Weitere Eingriffe in Stoffwechselprozesse betreffen die Hemmung der Lipolyse, zu erkennen durch einen fehlenden Anstieg der freien Fettsäuren nach Stimulation, die Hemmung der Freisetzung von Aldosteron, Wachstumshormon und Glucagon sowie die gesteigerte Freisetzung von Insulin. Eine klinische Relevanz dieser Vorgänge ist nicht dokumentiert worden.

Zentralnervöse Nebenwirkungen unter Beta-Rezeptorenblockertherapie sind Depressionen, Schlaflosigkeit, Alpträume und Halluzinationen (SIMPSON 1974; siehe Tabelle 3). Diese Erscheinungen deuten auf eine Passage des Medikamentes durch die Bluthirnschranke hin und sind deshalb in vermehrtem Maße bei stark fettlöslichen Substanzen

wie Propranolol und Pindolol anzutreffen. Von diesen Erscheinungen werden Depressionen eher unter Propranolol beobachtet, während Alpträume und Halluzinationen vermehrt bei Betablockern mit starkem Anteil an intrinsic activity (z.B. Pindolol) aufzutreten scheinen. Ob bei kardioselektiven (β_1 -spezifischen) Beta-Rezeptorenblockern zentralnervöse Nebenwirkungen tatsächlich weniger häufig beobachtet werden, ist bis heute nicht sicher beantwortet.

Unter Dauertherapie mit Propranolol, vor allem bei Patienten, denen während langer Zeit hohe Dosen verabreicht wurden und deren Vorgeschichte psychische Instabilität indiziert, wurden in der Literatur Suizidversuche beschrieben (WAAL-MANNING 1976).

Das neuromuskuläre System kann durch Beta-Rezeptorenblocker auf verschiedene Weise beeinflusst werden. So sind eine Verlängerung der Muskelreflexzeit, und eine Hemmwirkung auf die Muskelkontraktion beschrieben. Zum anderen treten Muskelkrämpfe unter Pindolol auf (SIMPSON 1974), gelegentlich auch unter Propranolol und Practolol. Diese Nebenwirkungen sind sehr selten und bilden sich gewöhnlich bei Fortführung der Therapie spontan zurück. Zum Wirkungsmechanismus ist nichts bekannt.

Beta-Rezeptorenblocker mit hohem β_2 -blockierendem Anteil (nicht-selektive) heben die durch betaadrenerge Stimulation bewirkte Vasodilatation der peripheren Gefäße auf, wodurch ein Übergewicht der Alpha-Rezeptoren entsteht. Die bei solcher Verschiebung entstehende Vasokonstriktion wird ursächlich in Zusammenhang gebracht mit "kalten Extremitäten", Raynaud-Phänomen und Claudicatio intermittens (RODGER et al. 1976). Aus der Theorie des beschriebenen Wirkungsmechanismus dieser Nebenwirkungen ist abzuleiten, daß ihre Frequenz bei β_1 -selektiven Beta-Blockern geringer ist.

6.3. Spezifische, häufig bedrohliche Nebenwirkungen

Die überwiegende Zahl der ernstesten Nebenwirkungen unter Beta-Rezeptorenblockern fällt in diese Gruppe (siehe Tabelle 4).

Die Herzarbeit wird zu einem wesentlichen Teil über sympathische Impulse gesteuert, welche dann besonderes Gewicht bekommen, wenn

bereits eine Insuffizienz besteht bzw. wenn sich die Herzfunktion am Rande der Insuffizienz bewegt. Unter den folgenden Bedingungen löst die Beta-Blockade eine Herzinsuffizienz aus:

- wenn nur der gesteigerte sympathische Tonus noch in der Lage ist, eine ausreichende Herzarbeit aufrechtzuerhalten,
- wenn das Schlagvolumen so gering ist, daß ein ausreichendes Herzzeitvolumen nur durch eine hohe Frequenz garantiert werden kann (CONWAY et al. 1968).

Die Manifestation der Herzinsuffizienz über einen dieser genannten Mechanismen erfolgt gewöhnlich rasch (bereits nach den ersten Dosen einer Beta-Blockertherapie), während für das späte Auftreten einer Herzinsuffizienz die Vergrößerung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens durch Natriumretention verantwortlich gemacht wird. Die These, daß unter Beta-Rezeptorenblockern mit intrinsic activity die Gefahr einer Herzinsuffizienz geringer ist, wurde bisher durch entsprechende klinische Studien noch nicht abgesichert.

Das Auftreten einer bedrohlichen Hypotonie unter Beta-Rezeptorenblockade ist nahezu ausschließlich bei vorgeschädigtem Herzen möglich. Es kommt über einen der beiden im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Mechanismen zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens unter einen kritischen Wert, so daß die Hypotonie gewöhnlich mit einer Herzinsuffizienz kombiniert ist.

Die Verlangsamung der Herzfrequenz, das heißt die Dämpfung der Schrittmacherfrequenz des Sinusknotens, ist sehr unterschiedlich ausgeprägt unter den einzelnen Beta-Rezeptorenblockern. Während Substanzen ohne intrinsic activity - wie z.B. Propranolol - eine ausgeprägte bradykardisierende Wirkung haben, welche insbesondere bei Propranolol in hohen Dosen selbst bei intakten Herz-Kreislaufverhältnissen zu bedrohlich niedrigen Frequenzen führen kann, beeinflussen Substanzen mit beta-sympathomimetischer Eigenwirkung die Herzfrequenz nur unwesentlich, wenn nicht eine ausgeprägte myokardiale Vorschädigung besteht (WAAL-MANNING 1976). Solche Unterschiede erlauben eine differenzierte Anwendung der Beta-Rezepto-

renblocker in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen beim Patienten (siehe Tabelle 5).

Eine Verlangsamung der AV-Überleitung wird in erster Linie bei bereits vorbestehender Schädigung des Reizleitungssystems beobachtet, wobei häufig ein AV-Block I. oder II. Grades in einen AV-Block III. Grades übergeht. Der Beginn einer Beta-Rezeptorenblockertherapie ist somit bei jedem Patienten mit bekanntem AV-Block niedrigen Grades ein Risiko, welches eine klinische Überwachung unbedingt erfordert. Auch bei dieser Nebenwirkung bieten Substanzen mit intrinsic activity einen relativen Schutz in niedrigen Dosierungen (WAAL-MANNING 1976). Alle bekannten Beta-Rezeptorenblocker, auch die kardioselektiven und solche mit intrinsic activity, können bei Asthmatikern und bei Patienten mit chronischer Bronchitis eine Bronchokonstriktion auslösen (WAAL-MANNING 1976).

Zwar konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden, daß Alprenolol und Pindolol (intrinsic activity), besonders aber die β_1 -selektiven Blocker, den Atemwegswiderstand weniger senken als z.B. Propranolol; dennoch bieten auch kardioselektive Beta-Rezeptorenblocker aus folgenden Gründen keine absolute Sicherheit bei Asthmatikern:

- auch im Bronchialsystem findet sich ein geringer Anteil an β_1 -Rezeptoren;
- in sehr hohen Dosen ist die β_1 -Selektivität eingeschränkt, und eine zunehmende β_2 -Blockade wird wirksam.

Die kombinierte Gabe eines β_1 -selektiven Beta-Blockers mit einem β_2 -Rezeptorenstimulator (z.B. Salbutamol) könnte eine Beta-Rezeptorenblockertherapie auch bei obstruktiven Atemwegserkrankungen möglich machen, obgleich dieses Konzept für die klinische Praxis heute noch nicht genügend ausgereift ist (FORMGAEN, ERIKSSON 1975).

6.4. Kontraindikationen

Die Kontraindikationen für Beta-Rezeptorenblocker lassen sich sämtlich aus den beschriebenen Nebenwirkungen verstehen. Absolute Kontraindikationen sind das Sick-Sinus-Syndrom (Gefahr des Sinus-Arrestes), das Asthma bronchiale und die AV-Blockierung II. und III. Grades (siehe Tabelle 5). Die Zusammenstellung in der Tabelle läßt erkennen, daß nur in wenigen Fällen auf eine Therapie mit Beta-Blockern ganz verzichtet werden muß. Für eine Reihe weiterer Situationen gelten relative Kontraindikationen, die in der Mehrzahl der Patienten durch Auswahl des geeigneten Beta-Blockers bzw. durch eine spezielle zusätzliche Therapie zu überwinden sind.

Tabelle 2. Unspezifische Nebenwirkungen der Beta-Rezeptorenblocker

Kopfschmerzen	
Müdigkeit	
Gastrointestinale	Übelkeit
Beschwerden	Epigastrischer Druck
	Krampfartige Schmerzen
	Durchfall
Hauterscheinungen	Erythem
	Maculopapulöses Exanthem
	Urticaria
	Erythema exsudativa multiforme
Thrombopenie	
Leukopenie	
Hämolytische Anämie	

Tabelle 3. Spezifische, wenig bedrohliche Nebenwirkungen der Beta-Rezeptorenblocker

Hypoglykämie
Depression
Schlaflosigkeit
Alpträume
Halluzinationen
Muskelschwäche
Muskelkrämpfe
Kalte Extremitäten
Raynaud-Phänomen
Claudicatio intermittens

Tabelle 4. Spezifische, potentiell bedrohliche Nebenwirkungen der Beta-Rezeptorenblocker

Herzinsuffizienz
Hypotonie
Bradycardie
AV-Überleitungsstörung
Bronchiale Obstruktion

Tabelle 5. Absolute Kontraindikationen für Beta-Rezeptorenblocker sowie relative Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

Sick-Sinus-Syndrom
AV-Blockierung II. und III. Grades
Asthma bronchiale
Manifeste Herzinsuffizienz

Relative Kontraindikationen

Obstruktive Atemwegserkrankung
Herzinsuffizienz
AV-Block I. Grades
Bradykardie
Raynaud-Phänomen
Claudicatio intermittens
Depression
Muskelkrämpfe
Diabetes mellitus

Um die angeführten Symptome der relativen Kontraindikationen zu mildern, sind solche beta-blockierenden Substanzen zu wählen, die intrinsic activity aufweisen bzw. spezifische Beta-Blockade bewirken.

7. Paradoxe Blutdruckreaktion und Beta-Blocker-Entzugssyndrom

Ein unerwarteter Blutdruckanstieg ist vereinzelt unter sehr hohen Dosen von Beta-Rezeptorenblockern mit intrinsic activity - wie z.B. Pindolol - beobachtet worden (WAAL-MANNING, SIMPSON 1975), wobei eine präsynaptische Katecholaminfreisetzung durch solche Beta-Blocker verantwortlich gemacht wird. In Gegenwart exzessiver Mengen an Katecholaminen (z.B. Phäochromozytom) kann jedoch auch ein Beta-Blocker ohne intrinsic activity eine hypertensive Krise hervorrufen (PRICHARD, ROSS 1966). Die Erklärung dafür ist, daß die freigesetzten Katecholamine eine gleichzeitige Stimulation von Alpha- und Beta-Rezeptoren an der Gefäßmuskulatur bewirken. Durch Überwiegen der Alpha-Rezeptorenstimulation kommt es zu einer Hypertonie; diese wird aber noch abgemildert durch eine gleichzeitige Erregung der auch an den Gefäßen vorhandenen Beta-Rezeptoren. Durch eine Beta-Blockade kann trotzdem die Hypertonie zu lebensbedrohlichem Ausmaß verschlimmert werden.

Ähnliche hypertensive Krisen sind beobachtet worden beim Absetzen der hypotensiven Therapie mit Clonidin und gleichzeitigem Beginn der Medikation mit einem Beta-Rezeptorenblocker (SAARIMA 1976; BALLEY, NEALE 1976).

Plötzliches Absetzen von Beta-Rezeptorenblockern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit führte zu schweren Arrhythmien und zu Myokardinfarkten innerhalb der ersten Tage (DIAZ et al. 1974). Als Erklärung wird eine gesteigerte Sensibilität der Beta-Rezeptoren nach plötzlichem Entzug der schützenden Beta-Rezeptorenblocker angenommen. Zur Vermeidung dieser Zwischenfälle ist eine ausschleichende Therapie unter jeweiliger Halbierung der Dosis in zweitägigen Intervallen zu empfehlen.

8. Interaktionen mit anderen Medikamenten

Der Überwiegende Teil behandlungsbedürftiger Patienten nimmt heute mehr als ein Medikament ein. Dadurch muß mit entsprechenden Wechselwirkungen von Arzneimitteln im Sinne einer quantitativen oder qualitativen Änderung der jeweiligen Wirkung gerechnet werden. Es ergeben sich allerdings nicht nur negative, sondern auch durchaus positive Effekte.

Alle klinisch relevanten Interaktionen betreffen die Pharmakodynamik der Beta-Rezeptorenblocker, während pharmakokinetische Interaktionen allenfalls durch die reduzierte Leberdurchblutung bei herabgesetztem Herzzeitvolumen eine Bedeutung haben könnten. Bei verminderter Leberdurchblutung durch Beta-Blockertherapie ist eine verzögerte Elimination von Lidokain und Oxyphenbutazon im Tierversuch gezeigt worden (BRANCH et al. 1973).

Eine pharmakodynamische Interaktion (siehe Tabelle 6) manifestiert sich in der Gefahr der Verstärkung der Hypoglykämie infolge Hemmung der Glycogenolyse vor allem bei behandelten Diabetikern. Die Erregbarkeit des Sinusknotens und die AV-Überleitung können zusätzlich herabgesetzt sein bei Kombination von Beta-Blockern mit Antiarrhythmika und mit Digitalis. Ebenso kann sich die negativ-inotrope Wirkung verstärken, wenn gleichzeitig Antiarrhythmika oder Psychopharmaka eingesetzt werden. Vor einer Kombination von Calcium-Antagonisten und Beta-Rezeptorenblockern wird gewarnt. Die kardiodepressiven und AV-blockierenden Wirkungen beider Substanzgruppen können sich addieren; außerdem wird die reflektorische, den negativen inotropen Effekt der Calcium-Antagonisten neutralisierende Stimulation des Herzens durch Beta-Rezeptorenblocker aufgehoben (SCHOLZ 1980).

Erwünschte Interaktionen ergeben sich in der antihypertensiven Therapie, aber auch in der antiarrhythmischen Therapie mit den üblichen Antihypertensiva und Antiarrhythmika. Unter Beta-Blockertherapie bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz bedeutet die Kombination mit Digitalis ein erwünschtes therapeutisches Prinzip. Beta-Rezeptorenblocker werden heute fast routinemäßig bei der Hochdruckbe-

handlung mit Vasodilatoren zur Blockade der durch diese Medikamente ausgelösten Reflextachykardie eingesetzt.

Die Beta-Rezeptorenblocker sind mit einer Reihe nicht schwerwiegender Nebenwirkungen behaftet, deren Häufigkeit zudem gering ist. Die verbleibende geringe Zahl ernster Nebenwirkungen ist bei geeigneter Selektion der Patienten und bei differenzierter Anwendung der zur Verfügung stehenden Beta-Rezeptorenblocker nahezu immer vermeidbar oder zu umgehen.

Tabelle 6. Arzneimittelinteraktionen mit Beta-Rezeptorenblockern

MEDIKAMENTE	WIRKUNG
Insulin	Verstärkung der Hypoglykämie
Orale Anidiabetika	Verstärkung der Hypoglykämie
Antiarrhythmika	Hemmung der Sinusknotenerregbarkeit und AV-Überleitung Verstärkung der negativen Inotropie
Digitalis	Hemmung der Sinusknotenerregbarkeit und AV-Überleitung Kompensation der durch Beta-Blocker induzierten negativen Inotropie
Antihypertensiva (allgemein)	additive Wirkung
Vasodilatoren	Blockade der Reflextachykardie
Methylxanthine	Bronchospasmo lyse
MAO-Hemmer	Blutdruckspitzen
Alkohol	Blutdruckabfall
Narkotika	Blutdruckabfall

9. Akute Intoxikationen durch Propranolol

Betablockierende Substanzen werden immer häufiger für verschiedene Indikationen verschrieben. Sie werden entweder allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Kardiomyopathien, essentieller Hypertonie und Hyperthyreose verabreicht. Beta-Rezeptorenblocker können unter anderem auch einen positiven Effekt bei Patienten mit hyperkinetischem Herzsyndrom, Migräne, familiärem Tremor, Angstsyndrom, Psychosen, Akne vulgaris sowie Alkohol- und Rauschgiftentzug haben.

Die Beta-Blocker haben, wie bereits ausgeführt, viele Nebenwirkungen, die jedoch bei therapeutischer Dosierung und Beachtung der Kontraindikationen nicht ernsthafter Natur sind. Mit der zunehmenden Anwendung dieser Medikamente in der klinischen Praxis werden auch Fälle von Suizidversuchen und unbeabsichtigter Überdosierung beschrieben. Die klinische Manifestation massiver Intoxikationen beim Menschen ist nicht leicht erkennbar, und die Behandlung der Überdosierung ist zudem umstritten. Die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker, wie Kardioselektivität und Intrinsic Activity, beeinflussen ihre therapeutische Wirkung und ihre Nebenwirkungen. Diese individuellen Unterschiede können die klinischen Merkmale schwerer Überdosierung bestimmen.

FRISHMAN et al. (1979) haben vier Patienten mit massiver Propranololintoxikation beschrieben:

Fall 1. Eine 17 Jahre alte gesunde Patientin, die weder Krampfanfälle noch eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte hatte, wurde zwei Stunden nach der Einnahme von 1 200 bis 1 600 mg Propranolol in suizidaler Absicht in die Notaufnahme gebracht. Innerhalb von 90 Minuten nach der Einnahme war sie stuporös geworden und hatte generalisierte Krämpfe entwickelt, die mehrere Minuten andauerten. Sie war bei ihrer Ankunft im Krankenhaus komatös und reagierte nur auf Schmerzreize. Der Blutdruck war nicht mehr meßbar, die Pulsfrequenz betrug 50/min, die Atemfrequenz 20/min bei flacher Atmung. Die Pupillen waren beiderseits gleich und reagier-

ten auf Licht. Auskultatorisch war Giemen über beiden unteren Lungefeldern zu hören. Die Extremitäten waren kalt, aber nicht zyanotisch; die Sehnenreflexe waren symmetrisch mäßig auslösbar. Einige Minuten nach ihrem Eintreffen im Krankenhaus entwickelte die Patientin einen tonisch-klonischen Krampf, der auf die Gabe von 5 mg Diazepam i.v. sofort ansprach. Die weitere Behandlung bestand in der Verabreichung von Epinephrin; danach stiegen Blutdruck und Herzfrequenz wieder an. Ihre Bewußtseinslage besserte sich im Verlauf der nächsten Stunden, und am Tag nach der stationären Aufnahme war sie voll orientiert bei einem völlig normalen neurologischen Status. Der Propranolol-Plasmaspiegel wurde nicht bei der Aufnahme sofort bestimmt, betrug aber 24 Stunden später 449 ng/ml und nahm stetig weiter ab: Nach 48 Stunden lag er bei 19 ng/ml und nach 96 Stunden war im Plasma kein Propranolol mehr nachweisbar. Ein bei der Einlieferung abgeleitetes EKG zeigte normalen Sinusrhythmus, einen AV-Block 1. Grades und eine intraventrikuläre Leitungsstörung. 24 Stunden später war das EKG normal. Ein EEG, das am achten Tag des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt wurde, war unauffällig.

Fall 2. Eine 25-jährige Patientin kam, 30 Minuten nach der Einnahme zweier "Handvoll" 40 mg-Propranololtabletten in Selbsttötungsabsicht, zur Notaufnahme. Sie war wach und agitiert, hatte eine Pulsfrequenz von 116/min und einen Blutdruck von 150/100. Die Patientin erhielt ein Brechmittel und erbrach einige Minuten später Bruchstücke grüner Pillen. Im Anschluß daran erlitt sie einen grand-mal-Anfall. Zu diesem Zeitpunkt war ihr Blutdruck nicht mehr meßbar, und die Pulsfrequenz betrug 50/min. Daraufhin erhielt die Patientin 1 mg Atropin, 2 mg Isoproterenol und 4 mg Glucagon i.v., anschließend wurde mit Dauerinfusionen von Isoproterenol, Glucagon und Dopamin begonnen, die zu einem Ansteigen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks führten. Trotz i.v. Injektion eines Barbiturat-Präparates hatte die Patientin dann zwei weitere generalisierte Krampfanfälle, die jeweils nur einige Sekunden lang andauerten. Die anschließende Untersuchung ergab eine lethargische, aber weckbare Patientin, deren Pupillen beiderseits gleich weit waren und auf Lichtreize reagierten. Die klinisch-chemische Untersuchung des Blutes ergab keine von der Norm abweichenden Werte. Die toxikologische Un-

tersuchung des Urins auf irgendein Medikament war negativ. Die spektrofluorometrisch bestimmten Propranolol-Plasmaspiegel betrugen 2 300 ng/ml bei der Krankenhausaufnahme, 800 ng/ml fünf Stunden später und 300 ng/ml nach 24 Stunden. Das Anfangs-EKG zeigte normalen Sinusrhythmus mit einer QRS-Dauer von 0.12 sec. Nach 24 Stunden war es normal. Der weitere Verlauf blieb komplikationslos.

Fall 3. Eine 19-jährige Patientin mit hyperkinetischem Herzsyndrom in der Vorgeschichte nahm bei einem Selbstmordversuch 80 Propranololtabletten à 20 mg ein und wurde eine Stunde später in bewußtseinsgetrübtem Zustand in die Notaufnahme gebracht. Sie hatte eine Pulsfrequenz von 80/min und einen Blutdruck von 130/80 mm Hg. Eine Magenspülung wurde durchgeführt und Aktivkohle gegeben. Fünfzehn Minuten später wurde sie delirant und erlitt einen grand-mal-Anfall. Ihr Blutdruck betrug zu diesem Zeitpunkt 90/60 mm Hg bei einer Pulsfrequenz von 50/min. Man behandelte die Patientin mit 1 mg Atropin i.v. und 2 mg Isoproterenol, ohne jedoch eine Wirkung bei den Kreislaufverhältnissen zu erzielen. Auf die intravenöse Gabe von Diazepam hin hörten die Krämpfe auf, und eine Infusion von Isoproterenol und Glucagon erbrachte die Stabilisierung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz (110/60 mm Hg, 70/min). Die Untersuchung ergab eine lethargische aber weckbare Patientin mit reagierenden Pupillen. Die Untersuchung der Thoraxorgane war unauffällig, die Laborwerte waren ebenfalls normal. Die toxikologische Untersuchung des Urins auf Medikamente blieb negativ. Der Propranolol-Plasmaspiegel betrug anfangs 2 800 ng/ml, fünf Stunden später 1 100 ng/ml und 24 Stunden später 270 ng/ml. Ein bei der Klinikaufnahme abgeleitetes EKG zeigte einen AV-Block 1. Grades sowie eine Reizleitungsverzögerung. Zwölf Stunden danach war das EKG unauffällig. Eine Röntgen-Aufnahme des Thorax ergab keinen pathologischen Befund. Nachfolgende neurologische Untersuchungen waren unauffällig; die Patientin erholte sich ohne Komplikationen.

Fall 4. Ein 59-jähriger Patient mit Hypertonie, aber ohne weitere bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen nahm etwa 50 seiner 40-mg-Propranololtabletten in suizidaler Absicht ein. Er wurde halbdelirant, zyanotisch und mit einem akuten Lungenödem in die Notaufnahme ge-

bracht. Bei der Ankunft betrug der Blutdruck 120/70 mm Hg bei einer Pulsfrequenz von 50/min. Er wurde mit Sauerstoff und Furosemid i.v. behandelt. Die Röntgen-Aufnahme des Thorax ergab alveoläre Infiltrate sowie eine Herzdilatation. Das EKG zeigte einen AV-Block 1. Grades und eine Herzfrequenz von 50/min. Der QRS-Komplex war mit 0.11 sec verbreitert. Der Patient erhielt 1 mg Atropin i.v. und 1 mg Isoproterenol ohne nachfolgenden Anstieg der Herzfrequenz. Daraufhin wurde ein transvenöser Schrittmacher mit einer Frequenz von 70/min gelegt, und eine i.v. Injektion von 10 mg Glucagon gegeben. Der Patient reagierte innerhalb von 10 bis 15 Minuten mit einer Verbesserung des kardialen Status und blieb dann für acht Stunden an einem Isoproterenol- und Glucagon-Tropf. Der Schrittmacher wurde nach 24 Stunden entfernt. Die anschließende EKG-Kontrolle erwies eine Herzfrequenz von 76/min bei normaler PQ- und QRS-Dauer. Der Propranolol-Plasmaspiegel betrug bei der Aufnahme 1 800 ng/ml. Der Patient wurde ohne weitere kardiologische Störungen entlassen.

Kommentar: Diese vier Fälle von akuter Propranololvergiftung lassen eine ganze Anzahl der Merkmale massiver Beta-Rezeptorenblocker-Intoxikation sichtbar werden: Hypotonie, Bradykardie, verlängerte AV-Überleitung. Daß drei der Patienten grand-mal-Anfälle entwickelten, war ungewöhnlich. Nur einmal zuvor sind Anfälle nach massiver Überdosierung von Propranolol beschrieben worden (LAGERFELT 1976). Medikamenteninduzierte Hypoglykämie und andere metabolische Ursachen von Krampfanfällen wurden ausgeschlossen. Obwohl zerebrale Minderdurchblutung mitgewirkt haben könnte, erlitten die zweite und dritte Patientin Krampfanfälle trotz intakter Kreislaufverhältnisse. Die Krämpfe sprachen bei zwei Patienten auf Diazepam-i.v. Gabe an. Nach der Genesung gab es bei allen Patienten keine Anzeichen neurologischer Erkrankung.

Alle vier Patienten zeigten signifikante Veränderungen in ihrer Bewußtseinslage. Propranolol ist, wie bereits erwähnt, extrem lipophil und dringt deshalb schnell ins Gehirn vor. Die "membranstabilisierende" Eigenschaft von Propranolol entwickelt möglicherweise bei massiven Intoxikationen eine pharmakologische Wirkung, durch die

die Krämpfe und die Änderung der Bewußtseinslage bedingt sein könnten.

Eine andere ungewöhnliche Erscheinung war die Verlängerung des QRS-Komplexes im EKG: Anzeichen für eine intraventrikuläre Leitungsstörung. Auch diese Veränderung könnte auf der unspezifischen Membranwirkung, die ja nur bei massiven Dosen eine Bedeutung erlangt, beruhen (NIES, A.S. und SHAND, D. 1975).

Kein Patient zeigte Bronchialspasmus oder entwickelte eine Hypoglykämie. Das akute Lungenödem, das in Fall 4 beschrieben wurde, dürfte durch die Vorgeschichte erklärbar sein - manche Patienten mit verdeckter Kardiomyopathie bekamen ein Lungenödem bei Gabe von nur 40 mg Propranolol. Alle vier Patienten sprachen auf die Therapie an und erholten sich ohne Folgen von ihrer Überdosierung (siehe Tabelle 7).

10. Überblick über die weltweiten Erfahrungen mit Vergiftungen durch Beta-Rezeptorenblocker

Variationen in den pharmakologischen Eigenschaften der verschiedenen Beta-Rezeptorenblocker beeinflussen deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen (siehe Tabelle 8, FRISHMAN und SILVERMAN 1979, sowie FRISHMAN 1979). Diese Unterschiede können bei der klinischen Manifestation massiver Überdosierung eine Rolle spielen. Die weltweit bisher berichteten Fälle von Vergiftungen durch Beta-Rezeptorenblocker werden nachfolgend zusammengefaßt und in Tabelle 9 übersichtlich dargestellt:

10.1. Acetylalol (kardioselektiv, intrinsic activity, membranstabilisierende Wirkung)

Bis jetzt gibt es keinerlei Angaben über Vergiftungen mit dieser Substanz in der Weltliteratur.

10.2. Alprenolol (keine Selektivität, intrinsic activity, membranstabilisierende Eigenschaft)

SIMONSEN und WORM berichteten 1977 über eine 32-jährige Frau, die 12,8 g (ca. 64 Tabletten à 200 mg) dieses Medikamentes in suizida-

ler Absicht einnahm. Bei der Einlieferung war sie hypotensiv, koma-tös und hatte Atemstillstand. Trotz der unterstützenden Maßnahmen kam es zur Asystolie, und die Patientin starb. Ihr postmortaler Alprenolol-Plasmaspiegel betrug 1 300 ng/ml.

10.3. Atenolol (kardioselektiv, weder membranstabilisierende Eigen-schaft noch intrinsic activity)

Eine 24-jährige Frau, deren Hypertonie mit Atenolol behandelt wurde, nahm 1 200 mg (eine sechsmal höhere Dosis als im therapeutischen Be-reich) davon bei einem Selbstmordversuch ein (SHANAHAN und COUNI-HAN 1978). Zwei bis drei Stunden später wurde sie in gutem Allge-meinzustand ins Krankenhaus gebracht. Die Pulsfrequenz betrug 80/min, der Blutdruck im Liegen 150/110 mm Hg. Es fanden sich keine Anzei-chen für eine kardiale Dekompensation, auch das EKG war normal. Über die nächsten Tage wurde sie intensiv überwacht, wobei während dieser Zeit ihre Pulsfrequenz bei Sinusrhythmus zwischen 66 und 60/min schwankte. Ihr Blutdruck betrug fünf Tage nach der Einnahme 190/120 mm Hg. Der klinische Verlauf war komplikationslos.

10.4. Metoprolol (kardioselektiv, keine intrinsic activity, leichter membranstabilisierender Effekt)

Zwei Fälle von Metoprolol-Vergiftung wurden berichtet - beide ohne tödlichen Ausgang:

10.4.1. Ein 19-jähriger Mann wurde im Krankenhaus aufgenommen, nach-dem er 200 Tabletten Metoprolol à 50 mg (Gesamtdosis 10 000 mg) ein-genommen hatte (MOLLER 1976). Bei der Ankunft war er bei Bewußtsein mit peripherer Zyanose, weichem Puls und nicht meßbarem Blutdruck. Das EKG zeigte Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 60 bis 70/min, normale AV-Überleitung und T-Wellen. Im Anschluß an eine Magenspü-lung wurde er mit Metaraminol und Glucagon behandelt. Zwei Stunden nach der Aufnahme betrug der Plasmaspiegel 12 200 ng/ml. Bereits nach 12 Stunden trat vollständige Genesung ohne Zeichen einer Herz-insuffizienz ein.

10.4.2. SIRE (1976) berichtet über die 17-jährige Tochter eines Hy-pertonikers, die gut 10 g Metoprolol zusammen mit Alkohol und Dia-zepam einnahm. Bei der stationären Aufnahme eine Stunde später war sie noch bei Bewußtsein, aber sehr schläfrig. Es bestand keine Zya-

nose, und die Atmung war nicht beeinträchtigt. Der Blutdruck betrug 80/60 mm Hg, die Pulsfrequenz war mit 72/min normal. Die Auskultation der Thoraxorgane sowie die Pupillenreaktion waren unauffällig. Das Anfangs-EKG war ebenfalls o. B. Das Mädchen wurde auf der Intensivabteilung behandelt und hatte während der ganzen Zeit normalen Sinusrhythmus. Die Therapie bestand in der Gabe von Flüssigkeit. Während der ersten drei Stunden stieg der Blutdruck langsam auf 90/80 mm Hg und später auf den bei der Patientin üblichen Wert von 115/70 mm Hg. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 80 und 85/min. Zwölf Stunden nach der Einlieferung war die Patientin wieder in gutem Allgemeinzustand. Die Konzentration von Metoprolol im Plasma, 11 Stunden nach der Einnahme gemessen, betrug 13 000 ng/ml. Die Patientin erholte sich ohne Komplikationen.

10.5. Oxprenolol (nicht kardioselektiv, intrinsic activity, membran-stabilisierende Eigenschaft)

Fünf Fälle von Oxprenolol-Überdosierung wurden beschrieben - zwei davon mit tödlichem Ausgang:

10.5.1. Ein 29-jähriger Mann verübte Selbstmord, indem er nach dem Konsum großer Mengen von Bier mehr als 300 mg Oxprenolol einnahm (Editorial: Death from an overdose of Oxprenolol, Pharm. J. 208, 143, 1972).

10.5.2. Eine 57-jährige Frau nahm 112 Tabletten Oxprenolol à 40 mg (Gesamtdosis 4 480 mg) ein. 20 Minuten später wurde sie komatös in die Notaufnahme gebracht (KHAN und MUSCAT-BARON 1977). Sie war zyanotisch, ihre Haut kalt und feucht. Der Puls war nicht tastbar, der Blutdruck nicht meßbar. Die Herztöne waren leise bei einer Frequenz von 36/min. Auskultatorisch war Giemen über den unteren Lungenfeldern zu hören. Das EKG zeigte einen ventrikulären Rhythmus von 36/min. Die externe Herzmassage und die assistierte Beatmung blieben erfolglos; die Pulsfrequenz sprach weder auf Atropin noch auf Isoproterenol an. Auch das Legen eines transvenösen Herzschrittmachers brachte keinen Erfolg. Die Patientin starb in Asystolie eine Stunde nach der Aufnahme. Die Autopsie ergab keine pathologischen Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems. Der postmortale Plasmaspiegel betrug ungefähr 400 ng/ml Oxprenolol.

10.5.3. WARD und JONES berichteten 1976 über einen 62-jährigen Mann, der eine große Menge Oxprenolol und Diazepam eingenommen hatte. Er wurde nach ambulanter Notbehandlung pulslos und mit kalten, zyanotischen Extremitäten ins Krankenhaus gebracht. Das Aufnahme-EKG zeigte Asystolie. Nach 35 Minuten Reanimation, unter anderem i.v. Gabe von Isoproterenol und Epinephrin-Infusion, konnte ein langsamer Sinusrhythmus von 32/min erzielt werden, der nach der Verbreichung von 0,6 mg Atropin i.v. auf 68/min anstieg; auch die Spontanatmung setzte wieder ein. Der systolische Blutdruck stieg nicht über 30 mm Hg. Die weitere Epinephrin-Dauerinfusion hatte während 1 1/2 Stunden keinerlei Wirkung auf die Blutdruck-situation. Erst 10 mg Glucagon i.v. brachten innerhalb von Sekunden den Blutdruck auf einen systolischen Wert von 150 mm Hg und verbesserten die periphere Zirkulation. Als die kardiovaskuläre Situation sich stabilisierte, entwickelte der Patient einen schweren Bronchialspasmus, der auf Terbutalin gut ansprach. Über die nächsten fünf Stunden wurde kontinuierlich Glucagon in einer Dosis von stündlich 2 mg gegeben. Unter dieser Therapie blieb der weitere Verlauf ohne Komplikationen. Der Oxprenolol-Plasmaspiegel betrug bei der Aufnahme 3 100 ng/ml.

10.5.4. Eine 39-jährige Frau nahm 3 g Oxprenolol ein (MATTINGLY 1977). Nach der Ankunft in der Notaufnahme hatte sie einen Atemstillstand und einen leichten generalisierten Krampfanfall. Der Blutdruck war nicht meßbar, der Puls sehr schwach. Die Spontanatmung kehrte vor Therapiebeginn zurück; der Herzmonitor zeigte Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 60/min. Zwei weitere kurze Krampfanfälle traten auf. Nach der Verlegung auf die Intensivabteilung trat ein Atemstillstand ein, der Monitor zeigte eine Bradykardie von 20/min. Sie wurde intubiert beatmet und erhielt zwei Stunden lang externe Herzmassage. Medikamentös bekam sie Atropin, Epinephrin (intrakardial und intravenös), Isoproterenol und Natriumbikarbonat; ein Schrittmacher wurde gelegt. Nach zwei Stunden wurde ein Blutdruck von 130/100 mm Hg erreicht, und es stellte sich ein Sinusrhythmus von 80/min ein. Nach 48 Stunden war die Patientin bei vollem Bewußtsein, und nach 72 Stunden konnte die assistierte Beatmung beendet werden. Im weiteren Verlauf erholte sie sich vollständig.

10.5.5. Ein weiterer Bericht stammt von HUME und FORFAR (1977): Ein 67-jähriger Mann nahm 30 Tabletten Oxprenolol à 80 mg (Gesamtdosis 2 400 mg) zusammen mit einer unbekannten Menge Kaliumchlorid ein. Das Hauptproblem war in diesem Fall die Hyperkaliämie, die blut-chemisch vorhanden war. Möglicherweise wurde die normale Kaliumausscheidung dadurch verzögert, daß das Oxprenolol die Herzkraft und den Blutdruck herabsetzte, wodurch die Nierenfunktion eingeschränkt war. Durch eine gezielte Therapie kam es zu einer *Restitutio ad integrum*.

10.6. Pindolol (nicht kardioselektiv, intrinsic activity, schwache membranstabilisierende Eigenschaft)

Zwei unkomplizierte Fälle von Pindolol-Vergiftung wurden berichtet:

10.6.1. Eine 38-jährige Frau nahm 500 mg Pindolol in suizidaler Absicht ein (THORPE 1971). Sie litt an Hypertonie und wurde deshalb mit 30 bis 40 mg/die Pindolol behandelt. Fünf Stunden nach der Einnahme der Überdosis betrug ihr Blutdruck 240/140 mm Hg bei einer Pulsfrequenz von 80/min. Das EKG war normal. Der Plasmaspiegel von Pindolol betrug 1 500 ng/ml bei der Aufnahme. Ohne spezifische Therapie sank der Plasmaspiegel; während der Überwachung war die Patientin klinisch unauffällig.

10.6.2. Eine 24-jährige Frau nahm 250 mg Pindolol zusammen mit 150 mg Diazepam ein (OFFENSTADT et al. 1976). Am folgenden Morgen wurde sie mit einem Blutdruck von systolisch 80 mmHg und einer Pulsfrequenz von 110/min im Koma gefunden. Nach Flüssigkeitsinfusion stieg ihr Blutdruck auf 130 mm Hg. Das EKG zeigte Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 110/min und eine QRS-Dauer von 0.11 sec. Der Blutzucker war normal; in der Röntgenaufnahme des Thorax war eine Anschoppung zu sehen. 20 Stunden später betrug die QRS-Dauer 0.06 sec, und die Lungenübersichtsaufnahme war normal. Der Pindolol-Plasmaspiegel betrug 660 ng/ml. Der klinische Verlauf war komplikationslos.

10.7. Fractolol (kardioselektiv, intrinsic activity, keine membran-stabilisierende Eigenschaft)

Hier wurden zwei Fälle von Vergiftungen beschrieben - beide ohne tödlichen Ausgang:

10.7.1. KASAMEN und HASIEL berichteten 1973 über einen 39-jährigen Mann mit Mitralklappenstenose, der 9 g Fractolol einnahm - seine Herzarrhythmie wurde mit 400 mg die behandelt. Drei Stunden nach der massiven Intoxikation kam er ins Krankenhaus mit einer Herzfrequenz von 70/min bei einem Blutdruck von 90/70 mm Hg. Er bot keine Veränderungen der Bewußtseinslage und keine Anzeichen einer Herzdekomensation. Während der nächsten zwei Stunden stieg sein Blutdruck auf seinen üblichen Wert. Der Plasmaspiegel betrug bei der Einlieferung 58.6 g/ml. Der Verlauf war unauffällig.

10.7.2. Eine 38-jährige Frau mit Mitralklappenstenose nahm 5 000 mg Fractolol ein und bot Zeichen einer leichten Herzinsuffizienz (VERDERA JONES et al. 1976). Ihr Blutdruck betrug 110/50 mm Hg, die Herzfrequenz 110/min. Intermittierend kam es zu einem Linksschenkelblock. Nach entsprechender Überwachung ohne spezifische Therapie behob sich die Leitungsstörung, und der weitere Verlauf war unauffällig.

10.8. Ergoganolol (keine Kardioselektivität, keine intrinsic activity, membranstabilisierende Eigenschaft)

Seit Propranolol, dem am häufigsten verabreichten Beta-Rezeptorenblocker, finden sich in der Literatur die meisten akuten Intoxikationen. Außer den vier bereits dargestellten Fällen (siehe.9.) wurden weitere 11 gut dokumentierte Suizidversuche mit dieser Substanz beschrieben - drei davon mit tödlichem Ausgang.

10.8.1. MARMIT und MULLIKAI (1973) stellten den Fall eines 45-jährigen Mannes dar, der in suicidalen Absicht 2 000 mg Propranolol einnahm. Zwei Stunden später kam er in gutem Zustand ins Krankenhaus. Der Plasmaspiegel wurde nicht gemessen. Die Pulsfrequenz betrug 80/min bei einem systolischen Blutdruck von 120 mm Hg. Das EKG zeigt normalen Sinusrhythmus, der Verlauf war komplikationslos.

10.8.2. Eine 35-jährige Frau mit psychiatrischer Erkrankung in der Vorgeschichte wurde tot in ihrer Wohnung aufgefunden (GAULT et al. 1977). Toxikologische Untersuchungen ergaben einen Propranolol-Plasmaspiegel von 28 000 ng/ml, 600 mg des Medikamentes fanden sich noch im Mageninhalt. Pathologisch konnte eine kardiovaskuläre Todesursache nicht festgestellt werden.

10.8.3. Eine 34-jährige Frau wurde tot in ihrem Bett aufgefunden, nachdem sie vermutlich 6 g Propranolol zusammen mit großen Mengen Alkohol eingenommen hatte (KRISTENSSON und JOHANNESSON 1977). Der Propranolol-Plasmaspiegel lag bei 14 000 ng/ml, und im Gehirn wurde eine massive Konzentration des Medikamentes festgestellt. Eine genaue Todesursache ließ sich nicht mehr nachweisen.

10.8.4. Eine 38-jährige, schizophrene Patientin wurde tot im Bett aufgefunden, nachdem sie eine nicht bekannte Menge Propranolol und Codein zu sich genommen hatte (TURNER und CRAVEY 1975). Der Propranolol-Plasmaspiegel erreichte 16 000 ng/ml. Die Autopsie deckte keine signifikanten pathologischen Veränderungen auf.

10.8.5. Ein 22-jähriger Mann unternahm einen Suizidversuch mit 4 g Propranolol (GDYRA et al. 1973). Der Blutdruck wurde mit 110/70 gemessen. Die Sinusbradykardie schwankte zwischen 50 und 42/min und war auch durch Injektionen eines Sympathikomimetikums nicht zu beeinflussen. Die Frequenz erhöhte sich nach Atropin-Gabe etwas. Anzeichen einer atrioventrikulären Leitungsstörung lagen nicht vor. Eine Hypoglykämie wurde nicht beobachtet; der Verlauf war komplikationslos.

10.8.6. Eine 37-jährige Frau beabsichtigte, mit einer Überdosis Imipramin und 800 mg Propranolol Selbstmord zu verüben (KOSINSKI und MALINDZAK 1973). Bei der Aufnahme war sie kalt und zyanotisch, und es bestand eine Einflußstauung der oberen Hohlvene. Die Pulsfrequenz betrug 50/min und war regelmäßig, der systolische Blutdruck 60 mm Hg. Eine Isoproterenol-Infusion führte zu keinem therapeutischen Erfolg, auf die Gabe von 10 mg Glucagon i.v. sprach die Patientin jedoch sofort an. Der Blutdruck stieg auf 95 mm Hg systolisch bei einer Pulsfrequenz von 70/min. Auch in der peripheren Durchblutung wurde eine

deutliche Verbesserung erzielt; die Einflußstauung nahm ab. Die weitere Genesung verlief normal.

10.8.7. Eine 24-jährige Frau nahm 1 000 mg Propranolol zusammen mit Bier und Whiskey ein (FRITZH 1976). Zwei Stunden später wurde sie mit einer Pulsfrequenz von 35 bis 40/min und nicht meßbarem Blutdruck ins Krankenhaus eingeliefert. Bei der Auskultation war über der gesamten Lunge Giemen zu hören. Trotz intravenöser Gabe von Atropin trat Asystolie ein. Bei der Reanimation kam es nach der intrakardialen Injektion von Epinephrin zum Wiedereinsetzen der Herzstätigkeit. Danach blieb der weitere Verlauf komplikationslos. Der Medikament-Plasmaspiegel wurde nicht gemessen.

10.8.8. Ein 41-jähriger Mann mit bekanntem Alkoholabusus nahm 5.1 g Propranolol ein (LAGERFELT und MATELL 1976). Er wurde zwei Stunden später zyanotisch und komatös in die Notaufnahme gebracht. Seine Pulsfrequenz betrug 50/min bei peripher nicht meßbarem Blutdruck; er hatte intermittierende generalisierte Krampfanfälle. Das EKG zeigte Bradykardie ohne Nachweis von P-Wellen. Daraus entwickelte sich eine Asystolie, die mit Isoproterenol, einem transvenösen Schrittmacher und Epinephrin erfolgreich behandelt wurde. Nach 18 Stunden Behandlung erlangte der Patient das Bewußtsein wieder. Die Isoproterenol-Dauertropfinfusion wurde danach 47 Stunden fortgesetzt, und anschließend war das klinische Bild des Patienten normal. Plasmaspiegel von Propranolol wurden nicht bestimmt.

10.8.9. Ein 65-jähriger Mann nahm 800 mg Propranolol ein (DUCRET et al. 1978). Nach zwei Stunden wurde er komatös und zeigte respiratorische Insuffizienz. Der Blutdruck war bei einer Pulsfrequenz von 50/min nicht meßbar. Das EKG ergab einen AV-Block 1. Grades und Rechtsschenkelblock. Die Therapie mit i.v. Gabe von Isoproterenol bewirkte die Normalisierung von Blutdruck, EKG und Pulsfrequenz. Die Reninaktivität im Plasma war während der akuten Intoxikation stark herabgesetzt, stieg aber wieder an, als der beta-blockierende Effekt nachließ. Der Propranolol-Plasmaspiegel betrug bei Behandlungsbeginn 1 536 ng/ml. Der Patient erholte sich ohne Komplikationen.

10.8.10. Propranolol-bedingte Hypoglykämie wurde bei zwei gesunden Geschwistern beobachtet - einem 20 Monate alten Jungen und einem dreijährigen Mädchen - die beide je 150 mg Propranolol schluckten. (HESSE und PEDERSEN 1973). Der Junge wurde stuporös bei einem Blutdruck von 130 mm Hg systolisch und einer Pulsfrequenz von 60/min. Das EKG zeigte Sinusrhythmus und einen periodischen AV-Block II. Grades. Die Blutglucose erreichte nur 14 mg/100 ml. Durch Gabe von Glucose i.v. besserte sich seine Bewußtseinslage schlagartig. Das EKG war nach drei Tagen normal.

Das Mädchen war schläfrig, seine Haut feucht und kalt. Der Blutzucker betrug 50 mg/100 ml. EKG und Kreislauf waren unauffällig. Ihr Zustand besserte sich ebenfalls rasch nach oraler Gabe von Milch und Zucker. Ein später bei beiden Kindern durchgeführter Glucosebelastungstest ergab keinen Hinweis auf einen latenten Diabetes mellitus.

10.9. Die übrigen, noch im Handel befindlichen Beta-Rezeptorenblocker

Von den anderen im Handel befindlichen Beta-Blockern (wie Sotalol, Timolol, etc.) wurden bisher keine Fälle ernster Überdosierung beschrieben. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sie noch nicht in breitem Umfang verordnet werden.

10.10. Tabellen über akute Vergiftungen mit Beta-Rezeptorenblockern

Die Abschnitte der Fallbeschreibungen abschließend, folgen einige Tabellen:

- Tabelle 7 stellt eine zusammenfassende Übersicht der vier von FRISHMAN et al.(1979) referierten Fallberichte dar.
- Tabelle 8 bietet eine Übersicht pharmakologischer Eigenschaften der am häufigsten verordneten Beta-Rezeptorenblocker, die auf den jeweiligen firmeninternen Untersuchungsergebnissen beruht.
- Tabelle 9 beinhaltet die wichtigsten Parameter der in der Literatur beschriebenen Fälle von Vergiftungen mit Beta-Rezeptorenblockern.

Tabelle 7. Übersicht für vier im Bronx-Stadtklinikum behandelte Patienten mit Propranolol-Überdosierung (nach: FRISHMAN et al. 1979)

Pt.-Nr.	Alter	Geschl.	Plasma-spiegel (ng/ml)	geschätzte Einnahme-menge (mg)	Herz-frequ. (S./min)	Blut-druck (mmHg)	Bewußt-seinslage	Krämpfe (ja/nein)
1	17	w	449 ⁺	1200-1600	50	nicht meßbar	komatös	ja
2	25	w	2 300	?	116 → 50	150/100	wach, n.mb. agitiert	ja
3	19	w	2 800	1 600	80 → 50	130/80 → 90/60	komatös	ja
4	59	m	1 800	2 000	50	120/70	halb-de-lirös	nein

⁺ 24 Stunden nach Einlieferung gemessen

Nr.	bereits bestehende Herzinsuff. (ja/nein)	Zustand vor Gegenmaßnahmen			Behandlung
		Broncho-spasmus (ja/nein)	Blut-zucker (mg/dl)	EKG-Befunde	
1	nein	nein	136	NSR ⁺ , IVLS ⁺⁺ , AV-Block 1.	Diazepam, Epinephrin
2	nein	nein	207	NSR, IVLS	Atropin, Phenobarbiturat, Iso-proterenol, Glucagon, Dopamin
3	nein	nein	135	NSR, IVLS, AV-Block 1.	Diazepam, Atropin, Glucagon, Isoproterenol
4	ja	nein	150	NSR, IVLS, AV-Block 1.	Schrittmacher, Sauerstoff, Diuretika, Atropin, Glucagon, Iso-proterenol

⁺ NSR = normaler Sinusrhythmus

⁺⁺ IVLS = intraventrikuläre Leitungsstörung

Tabelle 8. Übersicht pharmakologischer Eigenschaften von Beta-Rezeptorenblockern

Medikament	Kardiosc- lektivität	intrinsic activity	membransta- bilisierende Eigenschaft	Übliche the- rapeutische Dosierungs- breite (mg/die)	Beta-Blocker- Plasmaspiegel
Acebutolol	+	+	+	400-800	0.2-2 µg/ml
Alprenolol	0	++	+	200-800	50-100 ng/ml
Atenolol	+	0	0	100-400	0.2-0.5 µg/ml
Metoprolol	+	0	±	100-800	50-100 ng/ml
Oxprenolol	0	++	+	40-360	80-100 ng/ml
Pindolol	0	+++	+	2.5-30	50-150 ng/ml
Practolol	+	++	0	25-800	1.5-5 µg/ml
Propranolol	0	0	++	80-480	50-100 ng/ml
Sotalol	0	0	0	80-480	0.5-4 µg/ml
Timolol	0	±	0	5-40	75-10 ng/ml

Medikament	Plasma-Halb- wertszeit (h)	Fettlös- lichkeit	Nachweis von nicht umgewan- deltem Medika- ment im Urin (% der Dosis)
Acebutolol	ca. 8	-	-
Alprenolol	2-3	stark	<1
Atenolol	6-9	-	40
Metoprolol	3-4	gering	3
Oxprenolol	2	gering	-
Pindolol	3-4	gering	40
Practolol	6-8	gering	>90
Propranolol	3.5-6	stark	<1
Sotalol	5-13	-	60
Timolol	4-5	-	20

Tabelle 9. Übersicht für die in der Unlitteratur beschriebenen Fälle

Fallsnummer	Pt., Alter	Geschl.	Zustand vor Beginn d. Beob.				Zustand vor Beginn d. Beob.				Behandlung	Ausgang			
			ausgeschützte Einnahme- menge (mg)	andere Medikamente	Plasma- Spiegel (ng/ml)	Herz- frequenz (Schlag/ min)	Blut- druck (mm Hg)	Bewußt- seins- lage	Kr. mpt.	Blut- zucker			bereits bestehende Hochdruck- kr. (ja/nein)	Bronchial- asthma (ja/nein)	ESG
Alprenolol	1 32	w	12 800	0	1 300	60 syst. Koma	60 syst. Koma	U			nein	nein	normal	unterstützend	Tod
Atenolol	1 24	w	1 200	0	80	150/110 wach	U				nein	nein	normal	unterstützend	Genesung
betaxolol	1 19	m	10 000	0	12 200	60-72 mefbar	nicht wach	U			ja	nein	normal	Agenspülung, Furosemid, flecainid, Glucagon	Genesung
Dipyrenolol	2 17	w	10 000	Alkohol, Diaz.	13 100	72 schlffr.	80/60	U				nein	normal	unterstützend	Genesung
	2 57	w	4 400	0	400	36 nicht mefbar	nicht Koma	U			ja	nein	intra- ventri- culäre Schrittmacher- wirkunglos	atropinresistent; Iso- proterenol, Schrittmacher über einen Herzschrittmacher	Tod
3 62	m		7	Diazepam	3 100	0	nicht Koma	U			nein	ja	Asysto- lie, Stasi- sistent; spricht auf Nusora-Glucagon an, gag. Bron- chiale Chlorspasm., Terbutalin	atropin-, epinephrinre- sistent; spricht auf Nusora-Glucagon an, gag. Bron- chiale Chlorspasm., Terbutalin	Genesung
	4 39	w	3 000	0	nicht mefbar	nicht Koma	ja	U			nein	nein	Bradyk. Atropin, Isoproterenol, Frequenz-20 Epinephrin, Schrittm.	atropin-, epinephrinre- sistent; spricht auf Nusora-Glucagon an, gag. Bron- chiale Chlorspasm., Terbutalin	Genesung
Fidolol	1 36	w	400	0	1 500	80 240/140 wach	U				nein	nein	normal	keine	Genesung
	2 24	w	400	Diazepam	660	110 130/80 Koma	U			normal	ja	nein	STIKTILS Flüssigkeit GIS 0,11 /sec	keine	Genesung
Prenolol	1 39	m	9 000	0	58 600	70 90/60 wach	U				nein	nein	normal	unterstützend	Genesung
	2 39	w	1 000	0	100	110/60 wach	U				ja	nein	LSB++	unterstützend	Genesung
Proprenolol	1 45	m	2 000	0	80	120 syst. wach	U				nein	nein	normal	unterstützend	Genesung
	2 35	w	6 000	Alkohol	28 000								keine	keine	Tod
3 34	w		6 000	Alkohol	14 000								keine	keine	Tod
4 38	w			Codein	16 000								keine	keine	Tod
5 22	m		4 000	0	50	110/70 wach	U			normal	7		Bradyk., Frequenz-20 AV-Block	atropin, Epinephrin	Genesung
6 37	w		800	Diazepam, Imal- prandin	50	60 syst.	U				ja		isoproterenolresistent, Generung spricht auf Glucagon an	isoproterenolresistent, Generung spricht auf Glucagon an	Genesung
7 24	w		1 000	Alkohol	alkoholisch nicht Koma	U					7	ja	Asysto- lie spricht auf Epinephrin an	atropinresistent, spricht auf Epinephrin an	Genesung
8 41	m		5 100	7 Alkohol	50 alkoholisch nicht Koma	U					7		Bradyk., Frequenz-20 Isoproterenol, Schrittmacher	Epinephrin, Isoprotere- nol, Schrittmacher	Genesung
9 65	m		800	0	1 536	50 nicht Koma	U				7		AV-Block, Isoproterenol 1, 1, RBB	Isoproterenol	Genesung
10 2	m		120	0	60	130 syst. Koma	U			14 mg /ol	nein		Sinus- bradyk., AV-Block	Glucose	Genesung
11 3	w		150	0	120	120/70, schlffr.	U			50 mg /ol	nein		normal	Glucose	Genesung

* STIK = Sinustachykardie, ++ LSB = Linksherzklappenblock

+++ ASB = Rechtsherzklappenblock

11. Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität des Propranolol wurde an Mäusen untersucht. Die Tiere erhielten über einen Zeitraum von 10 Monaten täglich 150 mg/kg der Substanz durch eine Magensonde, anschließend erfolgte die Gabe weitere 9 Monate lang in einer Konzentration von 0.2 % in der Nahrung. Während der gesamten 19-monatigen Untersuchungsdauer traten keine feststellbaren toxischen Nebenwirkungen auf. Nach Beendigung der Medikamentenverabreichung wurden die Tiere getötet und histologisch untersucht; dabei waren pathologische Organveränderungen nicht verifizierbar (unveröffentlichte Untersuchung der pharmazeutischen Firma ICI England).

Der Vorgänger von Propranolol war der Beta-Rezeptorenblocker Pronethalol, der 1962 für die Behandlung der Angina pectoris weite Verbreitung fand. Diese Substanz wurde aus dem Handel gezogen, da sie karzinogene Wirkungen zeigte: Bei Mäusen traten Thymustumoren und Lymphosarkome auf (PAGET 1963). Die karzinogene Dosierung lag beim Zehnfachen der maximalen therapeutischen Konzentration.

Andere Beta-Blocker - so Alprenolol und Practolol - lassen bei Nagetieren gewisse Anzeichen einer Karzinogenität erkennen (FDA Drug Bulletin 1978).

Kürzlich wurden Tolamolol und Pamatolol, zwei kardi selektive beta-blockierende Substanzen, aus der klinischen Erprobung zurückgerufen, weil sie in hohen Dosierungen Mamma-Tumoren bei Mäusen und Ratten hervorriefen (FDA Drug Bulletin 1978).

Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Entstehung von Tumoren beim Menschen ist schwer abzuschätzen: Die karzinogenen Dosierungen waren extrem hoch, weit höher als sie therapeutisch je zur Anwendung kommen. Darüber hinaus ist ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von bösartigen Geschwülsten bei Tieren und bei Menschen noch nicht gesichert. Es gibt auch viele Substanzen mit beta-blockierender Wirkung, die an Tieren unter verschiedensten Versuchsbedingungen keine Karzinogenität zeigten.

Im Laufe des Jahres 1974, nachdem über eine Million Patienten mindestens ein Jahr lang Practolol eingenommen hatten, wurde deutlich, daß dieser Wirkstoff ein Krankheitsbild hervorrufen kann, welches als "oculo-muco-cutanes Syndrom" bekannt ist (WRIGHT 1975) und sich in den Symptomen: Augen-, Ohr- und Lungenbeteiligung, sklerosierende Peritonitis, Polyserositis, trockener Mund und zähes Nasensekret, äußert. Seine Erkennung veranlaßte die Zurückziehung der Substanz vom Markt. Als auslösende Ursache werden wie beim LE-Syndrom Immunglobulinkomplexe in Haut- und Konjunktivabiopsien nachgewiesen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist ein Practolol-Metabolit hierfür verantwortlich, der nur bei einem kleinen Teil der mit Practolol behandelten Patienten auftrat und weder von der Dosierungshöhe noch der Medikationsdauer abhängig ist. Eine Beziehung zwischen der Blockade der adrenergen Beta-Rezeptoren und dem Syndrom ist unwahrscheinlich (LYDTIN und LOHMÖLLER 1977).

12. Zusammenfassung

Die Einnahme betablockierender Substanzen in suizidaler Absicht ist ungewöhnlich, wird aber mit zunehmender therapeutischer Indikationsbreite dieser Wirkstoffe immer häufiger gemeldet. Die klinischen Hauptsymptome ihrer massiven Überdosierung sind Bradykardie, Hypotonie, herabgesetztes Herzzeitvolumen, Herzinsuffizienz und kardiogener Schock; es kann auch zu Bronchialspasmus und Atemdepression kommen. In Fällen schwerer Intoxikation wird das Myokard relativ refraktär für pharmakologische und elektrische Stimulation - die Folge ist Tod durch Asystolie.

Wenn die Beta-Rezeptorenblocker richtig angewandt werden, bleiben sie weitgehend ohne Nebenwirkungen und besitzen einen breiten Grenzbereich zwischen therapeutischem und toxischem Plasmaspiegel. Zu berücksichtigen ist dagegen, daß die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen interindividuell stark variiert. Es gibt Patienten, die therapeutische Dosen von bis zu 4 g Propranolol täglich und vorsätzliche Überdosierungen sowohl von Practolol als auch von Propranolol ohne ernste Nebenwirkungen überstanden. Umgekehrt können Personen mit kompensierter Herzinsuffizienz bei nur geringer Gabe eines Beta-Blockers dekomensieren, sobald die sympathische Stimulation des Herzens zu stark durch das Pharmakon gehemmt wird.

Unterschiede in der Pharmakokinetik der jeweiligen Beta-Blocker (intrinsic activity, Kardioselektivität, membranstabilisierende Eigenschaft, Fettlöslichkeit) bestimmen deren therapeutische Funktionen und Nebenwirkungen, wodurch wiederum die klinischen Symptome bei gefährlichen Überdosierungen beeinflußt werden können. Im therapeutischen Dosierungsbereich agieren die Beta-Blocker in erster Linie als anti-adrenerge Wirkstoffe. Dagegen entwickeln manche Substanzen - z.B. Propranolol - in hoher Dosierung zusätzlich eine membranstabilisierende Wirkung. Einige Beta-Rezeptorenblocker - z.B. Alprenolol und Oxprenolol - besitzen intrinsic activity (ISA). Sie erzeugen einen schwachen stimulierenden Effekt am Beta-Rezeptor: Demzufolge können sie die Beta-Rezeptoren nicht nur blockieren, sondern auch stimulieren. Diese Eigenschaft ist von der Höhe der Dosierung abhängig in dem Sinne, daß die agoni-

stische Wirkung mit steigender Plasmakonzentration an Bedeutung zunimmt. Manche Substanzen sind kardioselektiv - z.B. Atenolol und Metoprolol: Sie hemmen die Beta-Rezeptoren des Herzens bereits in niedrigerer Dosierung als die Beta-Rezeptoren anderer Gewebe. Auch diese Eigenschaft hängt vom Medikament-Plasmaspiegel ab; sie ist bei höherer Konzentration weniger ausgeprägt.

Darüber hinaus unterscheiden sich die betablockierenden Substanzen in der Lipophilie und damit im Ausscheidungsmechanismus (fettlösliche Substanzen werden vorwiegend in der Leber metabolisiert, andere in unveränderter Form über die Niere eliminiert) sowie in der Proteinbindungsaffinität.

Betablockierende Wirkstoffe werden im Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert. Die ersten kritischen Zeichen einer Überdosierung können bereits 20 Minuten nach der Einnahme, normalerweise jedoch binnen ein bis zwei Stunden auftreten. Die Halbwertszeit dieser Substanzen ist in der Regel kurz (2 bis 12 Stunden), kann aber durch Minderdurchblutung von Leber und Niere - infolge verringerter Auswurfleistung des Herzens - signifikant ansteigen. Dies könnte das Erfordernis langwieriger therapeutischer Gegenmaßnahmen bei Patienten mit schwerer Überdosierung und bereits vorher beeinträchtigter Herzfunktion erklären. In den meisten Fällen von Oxprenolol- und Propranololvergiftung trat eine deutliche Bradykardie mit Hypotonie und Kollaps auf. Bei Intoxikationen mit Pindolol (intrinsic activity) kam es dagegen zu Hypertonie und Tachykardie. Interessanterweise trat keine schwere Bradykardie bei Überdosierungen kardioselektiver Beta-Blocker auf. Das Lungenödem war eine seltene Komplikation bei Selbsttötungsversuchen mit Beta-Rezeptorenblockern - es sei denn, es bestand bereits eine manifeste Herzinsuffizienz.

Die typischen EKG-Veränderungen unter Beta-Blockade sind AV-Block 1. Grades und Sinusbradykardie. Bei massiven Intoxikationen traten das Verschwinden der P-Wellen, intraventrikuläre Leitungsstörungen und schließlich Asystolie hinzu. Diese Veränderungen sind reversibel. Die QRS-Verlängerung könnte, wie bereits erwähnt, durch den membranstabilisierenden Effekt des Propranolol in hohen Dosen erklärt werden: Bei Substanzen, die diese pharmakologische Eigenschaft

nicht besitzen, tritt sie nicht auf.

Der Bronchialspasmus ist eine bekannte Nebenwirkung bei Patienten, die mit Beta-Blockern behandelt werden; er kommt häufiger bei nicht kardioselektiven Wirkstoffen vor. Sofern die Patienten jedoch nicht schon an spastischer Bronchitis oder an Asthma bronchiale leiden, stellt er allerdings eine seltene Komplikation der Beta-Blocker-Therapie oder -Überdosierung dar.

Propranolol hemmt die glycogenmobilisierende Wirkung der Katecholamine. Hypoglykämie kann vor allem dann auftreten, wenn ein Patient sowohl mit Insulin als auch mit Propranolol behandelt wird. Die Entwicklung einer Hypoglykämie als Folge der Einnahme einer Überdosis eines Beta-Blockers war kein typisches Merkmal der Vergiftungen. Nur bei zwei nicht diabetischen Kindern trat eine Hypoglykämie nach Einnahme von 150 mg Propranolol auf.

Bei mit Propranolol behandelten Patienten wurden Veränderungen im psychischen und neurologischen Status beschrieben. Diese Substanz ist stark fettlöslich und tritt deshalb rasch in die Gehirnzellen ein. Psychische Alteration und Bewußtlosigkeit oder Koma bei Überdosierung mit Propranolol dürfte durch die so bewirkte hohe Konzentration von Propranolol im Gehirn verursacht sein. Die beschriebenen Krampfanfälle waren ein Merkmal der Intoxikation mit solchen Medikamenten, die sowohl hohe Lipophilie als auch membranstabilisierende Eigenschaft besitzen. Bei Überdosierung anderer Beta-Blocker ohne diese membranstabilisierende Eigenschaft traten keine Anfälle auf.

Intoxikationen mit Beta-Rezeptorenblockern sind meist schwer zu diagnostizieren, vor allem dann, wenn zusätzlich andere Medikamente eingenommen wurden. Auch wenn Plasmaspiegel bestimmt werden können, geben sie nicht immer den Schweregrad der Vergiftung wieder. Interindividuelle Schwankungen im Hinblick auf Sympathikotonus und Metabolisierung können auch bei jeweils gleichem Plasmaspiegel zu unterschiedlichen klinischen Symptomen führen. Darüber hinaus entstehen aus einigen Wirkstoffen (Alprenolol, Propranolol) aktive Metabolite, die in der Plasmauntersuchung nicht miterfaßt werden. Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Beta-Blockade weit länger

anhält, als die kurze Plasmahalbwertszeit es vermuten ließe. Deshalb ist es wichtig, daß der Arzt die klinischen Manifestationen der Beta-Blocker-Intoxikation wertet und den Plasmaspiegel nur als zusätzliche Hilfe in seinen Therapieplan einbezieht, denn die Bestimmung der Plasmakonzentration der Substanz bestätigt zwar die Vergiftung - sie ist jedoch von begrenztem Nutzen für die sofortige Behandlung des Patienten, da die Therapie der Herz-Kreislaufinsuffizienz im Vordergrund steht.

Literaturverzeichnis

Åblad, B., Borg, K.D., Carlsson, E., Ek, L., Johnsson, G., Malmfors, T., Regårdh, C.G.

A survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man.

Acta pharmacol. toxicol. 36, Suppl. V, 7 (1975)

Ahlquist, R.P.

A study of the adrenotropic receptors.

Am. J. Physiol. 153, 586 (1948)

Almayda, J., Levantine, A.

Cutaneous reactions to cardiovascular drugs.

Br. J. Dermatol. 88, 313 (1973)

Bailey, R., Neale, T.

Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade.

Br. Med. J. 1, 942 (1976)

Barden, T.P., Stander, R.W.

Effects of adrenergic blocking agents and catecholamines in human pregnancy.

Am. J. Obstet. Gynec. 102, 226 (1968)

Bennet, A., Whitney, B.

A pharmacological investigation of human isolated stomach.

Br. Med. J. Pharmacol. 27, 286 (1966)

Branch, R.A., Shand, D.G., Nies, A.S.

Hemodynamic drug interactions: The reduction of oxyphenbutazone clearance by dl-propranolol in the dog.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 515 (1973)

Branch, R.A., Shand, D.G., Wilkinson, G.R., Nies, A.S.

The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol: An example of hemodynamic drug reaction.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 184, 515 (1973)

Bühler, F.R., Burckhardt, F., Lüthold, B.E., Küng, M., Marbet, G., Pfisterer, M.

Antihypertensive betablocking action as related to renin and age:
A pharmacological tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension.

Am. J. Cardiol. 36, 635 (1975)

Carlsson, E., Ablad, B., Brandström, A., Carlsson, B.

Differentiated blockade of the chronotropic effects of various adrenergic stimuli in the cat heart.

Life Sci. 11, 953 (1972)

Castleden, C.M., Kaye, C.M., Parsons, R.L.

The effect of age on plasma levels of propranolol and practolol in man.

Br. J. Clin. Pharmacol. 2, 303 (1975)

Cottart, D.J., Shand, D.G.

Plasma propranolol levels in the quantitative assessment of beta-adrenergic blockade in man.

Br. Med. J. 3, 731 (1970)

Connolly, M.E., Kersting, F., Dollery, C.T.

The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor-blocking drugs.

Progr. Cardiovasc. Dis. 19, 203 (1976)

Conway, N., Seymour, J., Gelson, A.

Cardiac failure in patients with valvular heart disease after use of propranolol to control arterial fibrillation.

Br. Med. J. 2, 213 (1968)

Daly, M.J., Flook, J.J., Levy, G.P.

The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists on cardiovascular and bronchodilatory responses to isoprenaline in the anaesthetized dog.

Br. J. Pharmacol. 53, 173 (1975)

Diaz, R.G., Somberg, J., Freeman, E., Levitt, B.

Myocardial infarction after propranolol withdrawal.

Am. Heart J. 2, 257 (1974)

Ducret, F.

Deliberate self-overdose with propranolol. Change in serum levels.
Nouv. Presse Med. 7, 27 (1978)

Editorial:

Death from an overdose of oxprenolol.

Pharm. J. 208, 143 (1972)

Fitzgerald, J.D.

Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade.

J. Clin. Pharmacol. Ther. 10, 292 (1969)

Fleckenstein, A., Döring, H.J., Kammermeier, H.

Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.

Klin. Wschr. 46, 343 (1968)

Formgren, H., Eriksson, M.E.

Effects of practolol in combination with terbutaline in the treatment of hypertension and arrhythmia in asthmatic patients.

Scand. J. Respir. Dis. 56, 217 (1975)

Frishman, W.

Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs.
Part 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties.

Am. Heart J. 97, 663 (1979)

Frishman, W., Silverman, R.

Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs.
Part 2: Physiologic and metabolic effects.

Am. Heart J. 97, 797 (1979)

Frishman, W., Silverman, R.

Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs.
Part 3: Comparative clinical experience and new therapeutic applications.

Am. Heart J. 9, 119 (1979)

Frishman, W., Jacob, H., Eisenberg, E., Ribner, H.

Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs.
Part 8: Selfpoisoning with betaadrenoceptor blocking agents. Recognition and management.

Am. Heart J. 98, 798 (1979)

Frithz, G.

Toxic effects of propranolol on the heart.

Br. Med. J. 1, 769 (1976)

Gault, R.

A death involving propranolol.

Clin. Toxicol. 11, 295 (1977)

Gdyra, D., Billip-Tomecka, A., Szajewski, J.M.

Case of poisoning with a 4-gram dose of propranolol.

Pol. Arch. Med. Wewn. 50, 1 341 (1973)

Greenblatt, D.J., Koch-Weser, J.

Adverse reaction to propranolol in hospitalized medical patients.
A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program.

Am. Heart J. 86, 478 (1973)

Hesse, B., Pedersen, J.T.

Hypoglycemia after propranolol in children.

Acta Med. Scand. 193, 551 (1973)

Hume, L., Forfar, J.C.

Hyperkalemia and overdosage of antihypertensive agents.

Lancet 2, 1 182 (1977)

Johnsson, G., Regårdh, C.G.

Clinical pharmacokinetics of betaadrenoceptor blocking drugs.

Clinical Pharmacokinetics 1, 234 (1976)

Karhunen, P., Hartel, G.

Suicidal attempt with practolol.

Br. Med. J. 2, 178 (1973)

Kellaway, G.S.M.

Adverse drug reactions during treatment of hypertension.

Drugs 11, (Suppl. 1), 91 (1976)

Khan, A., Muscat-Baron, J.M.

Fatal oxprenolol poisoning.

Br. Med. J. 1, 552 (1977)

Kosinski, E.J., Malindzak, G.S.

Glucagon and isoproterenol, in reversing propranolol toxicity.

Arch. Intern. Med. 132, 840 (1973)

Kristensson, J., Johannesson, T.

A case of fatal propranolol intoxication.

Acta Pharmacol. Toxicol. (KBH) 41, 190 (1977)

Lagerfelt, J., Matell, G.

Attempted suicide with 5.1 g of propranolol. A case report.

Acta Med. Scand. 199, 517 (1976)

Lands, A.M., Arnold, A., Mc Aucliff, J.P., Luduena, F.P., Brown, T.G.

Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.

Nature 214, 597 (1967)

Lefkowitz, R.J.

Selectivity in betaadrenergic response.

Circulation 49, 783 (1974)

Loewenthal, D.T., Mutterperl, R.

The pharmacokinetics of multiple dose propranolol in chronic renal disease.

J. Clin. Pharmacol. Ther. 19, 111 (1976)

Lydtin, H., Lohmöller, G.

Beta-Rezeptorenblocker

Aesopus Verlag, Lugano/München 1977

Macdonald, A.G., Mc Neill, R.S.

A comparison of the effects on airway resistance of a new beta blocking drug ICI 50, 172 and propranolol.

Br. J. Anaesth. 40, 508 (1968)

Mahon, W.A.

The peripheral vascular effects of betaadrenergic blocking agents in man.

Angiologica (Basel) 3, 304 (1966)

Mattingly, P.C.

Oxprenolol overdose with survival.

Br. Med. J. 1, 776 (1977)

Moller, B.H.J.

Massive intoxication with metoprolol.

Br. Med. J. 1, 222 (1976)

Nies, A.S., Shand, D.

Clinical pharmacology of propranolol.

Circulation 52, 6 (1975)

Offenstadt, G., Hericord, P., Amstutz, P.

Voluntary poisoning with pindolol.

Nouv. Presse Med. 5, 1 539 (1976)

Orly, J., Schramm, M.

Coupling of catecholamine receptor from one cell with adenylate cyclase from another cell by cellfusion.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 4 410 (1976)

Paget, G.E.

Carcinogenic actions of pronethalol.

Br. Med. J. 2, 1 266 (1963)

Palm, D.

Adrenerge Beta-Rezeptorenblocker

In: Berliner Seminar 1

Hierholzer, K., Rietbrock, N. (Hrsg.)

Perimed Erlangen (1977)

Phillips, C.I., Howitt, G., Rowland, D.J.
Propranolol as ocular hypotensive agent.
Br. J. Ophthalmol. 51, 222 (1967)

Powell, C.E., Slater, I.H.
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro-analogue
of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122, 480 (1958)

Prichard, B.N.C., Ross, E.J.
Use of propranolol in conjunction with alpha-receptor blocking drugs
in pheochromocytoma.
Am. J. Cardiol. 18, 394 (1966)

Robison, G.A., Butcher, R.W., Sutherland, E.W.
Adenylcyclase as an adrenergic receptor.
Am. N.Y. Acad. Sci. 139, 703 (1967)

Rodger, J.C., Sheldon, C.D., Lerski, R.A., Livingstone, W.R.
Intermittent claudication complicating beta-blockade.
Br. Med. J. 1, 1 125 (1976)

Saarima, H.
Combination of clonidine and sotalol in hypertension.
Br. Med. J. 1, 810 (1976)

Schocken, D.D., Roth, G.S.
Reduced betaadrenergic receptor concentrations in ageing man.
Nature 267, 856 (1977)

Scholz, H.
Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Therapie mit so-
genannten Calcium-Antagonisten.
Deutsches Ärzteblatt 2, 387 (1980)

Shanahan, F.L., Counihan, T.B.
Atenolol selfpoisoning.
Br. Med. J. 2, 773 (1978)

Shand, D.G., Nuckolls, E.M., Oates, J.A.

Plasma propranolol levels in adults. With observations in four children.

Clin. Pharmacol. Ther. 11, 112 (1970)

Shand, D.G., Rangno, R.E.

The disposition of propranolol. I: Elimination during oral absorption in man.

Pharmacology 2, 159 (1972)

Simonsen, J., Worm, K.

Acute fatal alprenolol poisoning.

Ugeskr. Læger. 139, 2 817 (1977)

Simpson, F.O.

Betaadrenergic receptor blocking drugs in hypertension.

Drugs 2, 85 (1974)

Sire, S.

Metoprolol intoxication.

Lancet 2, 1 137 (1976)

Skinner, D.J., Misbin, R.I.

Uses of propranolol.

N. Engl. J. Med. 293, 1 205 (1975)

Status report on beta-blockers.

FDA Drug Bulletin 8, 13 (1978)

Stephan, S.A.

Unwanted effects of propranolol.

Am. J. Cardiol. 18, 463 (1966)

Thompson, F.D., Joekes, A.M., Foulkes, D.M.

Pharmacodynamics of propranolol in renal failure.

Br. Med. J. 2, 434 (1972)

Thorpe, P.

Pindolol in hypertension.

Med. J. Aust. 58, 1 242 (1971)

Turner, J.E., Gravey, R.H.

A fatal case involving propranolol and codeine.

Clin. Toxicol. 8, 271 (1975)

Verdera Cosmelli, J.T., Garcia del Pozo, J.M., Lopez Morales, J.

Attempted suicide with practolol.

Rev. Esp. Cardiol. 29, 195 (1973)

Waal-Manning, H.J.

Hypertension: Which Beta-Blocker?

Drugs 12, 412, 462 (1976)

Waal-Manning, H.J., Simpson, F.O.

Paradoxical effect of pindolol.

Br. Med. J. 3, 155 (1975)

Ward, D.E., Jones, B.

Glucagone and betablocker toxicity.

Br. Med. J. 2, 151 (1976)

Wasserman, M.A., Levy, B.

Selective betaadrenergic receptor antagonism in the anaesthetized dog.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 357 (1974)

Wermut, W., Wojcicki, M.

Suicidal attempt with propranolol.

Br. Med. J. 3, 591 (1973)

Wilson, J.T., Atwood, G.F., Shand, D.G.

Disposition of propoxyphene and propranolol in children.

Clin. Pharmacol. Ther. 19, 264 (1976)

Wright, P.

Untoward effects associated with practolol administration: oculo-mucocutaneous syndrome.

Br. Med. J. 1, 595 (1975)

Zacharias, F.J., Cowen, K.J., Prest, J., Vickers, J., Wall, B.G.
Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy. 1964-1970.
Am. Heart J. 83, 755 (1972)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und die freundliche Übernahme des Korreferates danken.

Frau Professor Dr.Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt danke ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Hilfe und Beratung bei der Fertigung dieser Dissertation.

Lebenslauf

Am 13. April 1946 wurde ich als drittes Kind des Zahnarztes David Källman und seiner Ehefrau Anna-Lisa, geb. Hedbring, in Ljusdal/Schweden geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Gävle/Schweden trat ich in ein Naturwissenschaftliches Gymnasium ebenfalls in Gävle über, wo ich im April 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Wehrdienstes nahm ich im Sommersemester 1967 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnheilkunde auf und bestand 1972 die Zahnärztliche Prüfung. Noch während des Studiums der Zahnheilkunde begann ich auch das Studium der Humanmedizin, das ich am 5. Februar 1975 mit der Ärztlichen Prüfung abschloß.

Im Anschluß an die Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Lichtenfels setzte ich vom 1. April 1976 an hier auch meine Weiterbildung zum Facharzt für Chirurgie fort, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht beendet ist.

1973 erfolgte meine Eheschließung mit der Diplom-Psychologin (damals Studentin) Karin Lippmann. Wir haben eine sechsjährige Tochter und einen zweijährigen Sohn.

